FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

Année 1962 N° 548

THÈSE

POUR LE

DOCTORAT EN MÉDECINE

DIPLOME D'ETAT

PAR

Sydney LEVY DI LEMANN

né le 25 février 1930 à Casablanca

Interne des Hôpitaux de Paris

Présentée et soutenue publiquement le :

A PROPOS DE QUINZE PHEOCHROMOCYTOMES

ANALYSE CLINIQUE, DIAGNOSTIQUE, THERAPEUTIQUE. RESULTATS ELOIGNES DE L'EXERESE

Président : Mr F. de GAUDART d'ALLAINES, Professeur.

EDITIONS A. G. E. M. P. — 8, RUE DANTE - PARIS-Ve

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

Année 1962 N°

THÈSE

POUR LE

DOCTORAT EN MÉDECINE

DIPLOME D'ETAT

PAR

Sydney LEVY DI LEMANN

né le 25 février 1930 à Casablanca

Interne des Hôpitaux de Paris

Présentée et soutenue publiquement le :

A PROPOS DE QUINZE PHEOCHROMOCYTOMES

ANALYSE CLINIQUE, DIAGNOSTIQUE, THERAPEUTIQUE. RESULTATS ELOIGNES DE L'EXERESE

Président : Mr F. de GAUDART d'ALLAINES, Professeur.

EDITIONS A. G. E. M. P. — 8, RUE DANTE - PARIS-Ve

R. UNIV.
BIBLIOTHEEK
LEIDEN

1-2-1962

PROFESSEURS HONORAIRES :

MM. Alajouanine, Aubin (A.), Bénard (H.), Bulliard (H.), Cadenat (F.), Chabrol (E.), Chapy (C.), Debré (R.), Fey (B.), Gastinel (P.), Halphen (E.), Hazard (R.), Huguenin (R.), Huyer (G.), Lantuejoul (P.), Laroche (G.), Lévy-Solal (E.), Lian (C.), Mathieu (P.), Mocquot (P.), Mondor (H.), Monod (R.), Moreau (R.), Montonguet (P.), Olivier (E.), Pasteur Vallery-Radot, Petit-Dutaillis (D), Queneau (P.), Richet (C.), Senèque (J.), Strohl (A.), Tanon (L.).

DOYEN . . . . . **Léon BINET.**
Membre de l'Institut

1er ASSESSEUR . . . . **Jean VERNE**
2e ASSESSEUR . . . . **Gaston CORDIER**

I. — PROFESSEURS

1° CHAIRES DE SCIENCES FONDAMENTALES

a) Professeurs titulaires :

	MM.
Anatomie	DELMAS (A.)
Anatomie pathologique	DELARUE (J.)
Anesthésiologie	BAUMANN (J.)
Biochimie médicale	JAYLE (M.-F.) / SCHAPIRA (G.)
Biologie appliquée à l'Education physique et aux Sports	CHAILLEY-BERT (P.)
Biologie médicale	FAUVERT (R.)
Cancérologie médicale et sociale	BERNARD (J.)
Embryologie	GIROUD (A.)
Histoire de la médecine et de la chirurgie (Laroboisière)	N...
Histologie	VERNE (J.)
Hygiène et médecine préventive	JOANNON (P.)
Médecine du Travail	DESOILLE (H.)
Médecine légale	PIEDELIÈVRE (R.)
Microbiologie (Bactériologie et virologie)	FASQUELLE (R.)
Parasitologie	GALLIARD (H.)
Pathologie chirurgicale	HUGUIER (J.)
Pathologie exotique	LAVIER (G.)
Pathologie expérimentale et comparée	MERKLEN (F.-P.)
Pathologie médicale	MILLIEZ (P.)
Pathologie respiratoire	TURIAF (J.)
Pathologie et thérapeutique générales	BOUDIN (G.)
Pharmacologie	CHEYMOL (J.)
Physiologie	BINET (L.) / BARGETON (D.)
Physiologie et pathologie obstétricale	LEPAGE (F.)
Physique médicale	DOGNON (A.) / DJOURNO (A.)
Radiologie médicale	DESGREZ (H.)
Technique chirurgicale et Chirurgie expérimentale	N...
Thérapeutique	CONTE (M.)

b) Professeurs à titre personnel :

Biochimie médicale	DESGREZ (P.) / POLONOVSKI (J.)
Biologie médicale	BOURLIÈRE (F.)
Embryologie	TUCHMANN (H.)
Hygiène et médecine préventive	DEPARIS (M.)
Parasitologie	BRUMPT (L.-C.)
Pathologie chirurgicale	LAURENCE (G.)
Pharmacologie	LÉVY (Mlle J.)
Physiologie	PARROT (J.)
Physique médicale	KELLERSHOHN (L.)

2° CHAIRES DE SCIENCES CLINIQUES

a) Professeurs titulaires :

	MM.
Clinique carcinologique chirurgicale (Necker)	REDON (H.)
Clinique cardiologique (Broussais)	MOUQUIN (M.)
Cliniques chirurgicales — Beaujon	LORTAT-JACOB (J.-L.)
Cochin	LEGER (L.)
Hôtel-Dieu	PATEL (J.)
Pitié	CORDIER (G.)
Saint-Antoine	GOSSET (J.)
Salpêtrière	SICARD (A.)
Tenon	OLIVIER (Cl.)
Clinique de chirurgie infantile et orthopédique (Enfants Malades)	FÈVRE (M.)
Clinique chirurgicale orthopédique et réparatrice (Cochin)	MERLE d'AUBIGNÉ (R.)
Clinique de chirurgie cardio-vasculaire (Broussais)	GAUDART d'ALLAINES (F. de)
Clinique de chirurgie pleuro-pulmonaire (Laennec)	MATHEY (J.)
Clinique endocrinologique (Pitié)	DECOURT (J.)
Clinique de Génétique médicale (Enfants-Malades)	LAMY (M.)
Clinique gynécologique (Broca)	FUNCK-BRENTANO (P.)
Clinique des maladies cutanées et syphilitiques (Saint-Louis)	DEGOS (R.)
Clinique des maladies des Enfants (Enfants-Malades)	CATHALA (J.)
Clinique des maladies infectieuses (Claude-Bernard)	MOLLARET (P.)
Clinique des maladies mentales et de l'encéphale (Sainte-Anne)	DELAY (J.)
Clinique des maladies métaboliques (Necker)	HAMBURGER (J.)
Clinique des maladies du sang (Broussais)	MARCHAL (G.)
Clinique des maladies du système nerveux (Salpêtrière)	CASTAIGNE (P.)
Cliniques médicales — Boucicaut	LENÈGRE (J.)
Broussais	SOULIÉ (P.)
Cochin	JUSTIN-BESANÇON (L.)
Cochin	BROUET (G.)
Hôtel-Dieu	BARIÉTY (M.)
Laribolsière	SÈZE (S. de)
Pitié	DREYFUS (G.)
Saint-Antoine	KOURILSKY (R.)
Clinique médicale d'hydrologie thérapeutique et climatologie (Bichat)	DEBRAY (C.)
Clinique médicale propédeutique (Broussais)	GENNES (L. de)
Clinique médico-sociale du diabète sucré et des maladies de la nutrition (Hôtel-Dieu)	DEROT (M.)
Clinique de neuro-chirurgie (Pitié)	DAVID (M.)
Clinique neurologique (Salpêtrière)	GARCIN (R.)
Cliniques obstétricales — Baudelocque	LACOMME (M.)
Foch (Suresnes)	MERGER (R.)
Clinique obstétricale et gynécologique (Port-Royal)	VARANGOT (J.)
Clinique ophtalmologique (Hôtel-Dieu)	RENARD (G.)
Clinique oto-rhino-laryngologique (Laribolsière)	AUBRY (M.)
Clinique de pédiatrie et de puériculture (Saint-Vincent-de-Paul)	LELONG (M.)
Clinique de pédiatrie sociale (Enfants-Malades)	MARIE (J.)
Clinique de pneumo-phtisiologie (Laennec)	BERNARD (E.)
Clinique de neuro-psychiatrie infantile (Salpêtrière)	MICHAUX (L.)
Clinique de rhumatologie médicale et sociale (Cochin)	COSTE (F.)
Clinique stomatologique (Pitié)	DECHAUME (M.)
Clinique thérapeutique chirurgicale (Vaugirard)	ROUX (M.)
Clinique thérapeutique médicale (Saint-Antoine)	LEMAIRE (A.)
Clinique toxicologique	GAULTIER (M.)
Clinique traumatologique	PADOVANI (P.)
Séméiologie médicale	DOMART (A.)
Séméiologie et clinique chirurgicales	POILLEUX (F.)
Clinique urologique (Necker)	COUVELAIRE (R.)
Hygiène et clinique de la première enfance (Trousseau)	TURPIN (R.)

b) Professeurs à titre personnel :

Médecine	BOUR (H.)
	LHERMITTE (F.)
	PEQUIGNOT (H.)

II. — PROFESSEURS SANS CHAIRE, PROFESSEURS AGRÉGÉS ET MAITRES DE CONFÉRENCES - AGRÉGÉS

	MM.
Anatomie	CABROL (C.) COUINAUD (C.) GILLOT (C.) OLIVIER (G.)
Anatomie pathologique	GAUTHIER-VILLARS (Mlle P.) pr. s. ch. ABELANET (R.) BUSSER (F.) CHOMETTE (G.) GOUYGOU (Ch.), m. conf. NEZELOFF (Ch.) ORCEL (L.) PAILLAS (J.)
Anesthésiologie	KERN (E.) VOURC'H (G.)
Bactériologie	BARBIER (P.) CHRISTOL (D.) LE MINOR (L.) TOURNIER (P.)
Biochimie médicale	BAULIEU Et. m. conf. BOURILLON (R.) CARTIER (P.) DREYFUS (J.-Cl.) GONNARD (P.) KRUH (J.) JEROME (H.)
Biologie appliquée à l'Education Physique et aux Sports	PLAS (F.)
Carcinologie	BOIRON (M.) DENOIX (P.) MATHE (G.) SELIGMANN (M.)
Dermato-Syphiligraphie	CIVATTE (J.) DUPERRAT (B.)
Electro-Radiologie	LEDOUX-LEBARD (G.)
Hématologie	BESSIS (M.) BILSKI-PASQUIER (G.) DAUSSET (J.) DUHAMEL (G.)
Histologie	COUJARD (R.), pr. s. ch. MAROIS (M.) RACADOT (J.)
Hydrologie	BESANÇON (F.) CORNET (A.)
Hygiène	BOYER (J.) pr. s. ch. BLANCHER (G.) CORRE-HURST (Mme L.) SAPIN-JALOUSTRE (H.)
Maladies infectieuses	BASTIN (R.) DUPONT (V.)
Médecine légale	DEROBERT (L.), pr. s. ch. FOURNIER (E.) GUENIOT (M.) HADENGUE (A.)
Médecine du travail	ALBAHARY (C.)
Neuro-chirurgie	PERTUISET (B.)
Obstétrique	GRANJON (A.) HERVET (E.) LE LORIER (G.) LEVY (J.) MORIN (P.) MUSSET (R.) ROBEY (M.) SENEZE (J.) SUREAU (C.) THOYER-ROZAT (J.)
Ophtalmologie	BRÉGEAT (P.) DUBOIS (A.) SARAUX (H.)

	MM.
Orthopédie	JUDET (R.) MEARY (R.) POSTEL (M.) RAMADIER (J.)
Oto-rhino-Laryngologie	DEBAIN (J.) PIALOUX (P.)
Parasitologie	GOLVAN (Y.) LAPIERRE (J.)
Pathologie chirurgicale	BARCAT (J.) BINET (J.-P.) CAUCHOIX (J.) CERBONNET (G.) CHATELIN (C.-L.) DUBOST (Ch.) DUBOST (Cl.) FAUREL (J.) FLABEAU (F.) GARBAY (M.) GARNIER (H.) (Cl. de) GAUDART-d'ALLAINES GERMAIN (A.) LATASTE (J.) LEVEQUE (B.) LOYGUE (J.) MERCADIER (M.) NATALI (J.) PELLERIN (D.) PERROTIN (J.) ROBERT (H.) THOMERET (G.)
Pathologie exotique	SCHNEIDER (J.)
Pathologie expérimentale	BENHAMOU (J.-P.) BERTHAUX (P.) BOIVIN (P.) CROSNIER (J.) HARTMANN (L.) LŒPER (J.) MAURICE (J.) MIKOL (Cl.) RICHET (G.)
Pathologie médicale	AUSSANNAIRE (M.) BOUVIER (J.) BOUVRAIN (Y.) BRICAIRE (H.) BRISSAUD (H.) BROCARD (H.) BUGE (A.) CATINAT (J.) CHRÉTIEN (J.) COBLENTZ (B.) CONTAMIN (F.) COURY (C.) ÉTIENNE (J.-P.) FREZAL (J.) FRITEL (D.) HENNEQUET (A.) HIMBERT (J.) HOUSSET (E.) LAROCHE (Cl.) LESOBRE (R.) MACREZ (C.) MOREAU (L.) NICK (J.) ROYER (P.) TOURNEUR (R.) WOLFROMM (R.)
Pédiatrie-Puériculture	JOSEPH (R.) LAFOURCADE (J.) LEPERCQ (G.) MANDE (R.) MOZZICONACCI (P.) POLONOVSKI (C.) ROSSIER (A.) VIALATTE (J.)

	MM.
Pharmacologie	BOISSIER (J.) LECHAT (P.)
Physiologie	BARRES (G.) DEJOURS (P.) DURAND (J.) GIRARD m. conf. HUGELIN (A.) SCHERRER (J.)
Physique médicale	CHANTEUR (J.) GOUGEROT (L.), m. conf. pr. s. ch. GREMY (F.) m. conf. MILHAUD (G.) PELLERIN (P.) ROUCAYROL (J.-Cl) TUBIANA(M.) m.conf.
Pneumo phtisiologie	KREIS (B.) MEYER (A.) RENAULT (P.)

	MM.
Psychiatrie	PICHOT (P.)
Psychiatrie infantile	DENIKER (P.) DUCHE (D.) FLAVIGNY (H.) LAPRESLE (J.)
Rhumatologie	DELBARRE (F.)
Stomatologie	CERNEA (P.) CHAPUT (Mme A.) m. c. agr. GRELLET (M.)
Thérapeutique	CHASSAGNE (P.) LAMOTTE (M.) MARCHE (J.)
Urologie	AUVERT (J.) MOULONGUET (A.) QUENU (L.)

III. — PROFESSEURS SANS CHAIRE ET AGRÉGÉS CHARGÉS DE COURS DE CLINIQUE ANNEXE à titre permanent.

	MM.
Anatomie	DEBEYRE (J,)
Clinique chirurgicale	ABOULKER (P.) AMFLIME (A), pr. s. ch. VERNE (J.-M.)
Clinique médicale	PERRAULT (M.) RAMBERT (P.) THIEFFRY (S.)
Clinique obstétricale	GRASSET (J.) MAYER (M.)

	MM.
Clinique ophtalmologique	DESVIGNES (P.) OFFRET (G.)
Clinique oto-rhino-laryngologique	MADURO (R.)
Clinique pédiatrique et puériculture	LAPLANE (R.)
Clinique psychiatrique	BARUK (H.)
Clinique urologique	KUSS (R.)

IV. — PROFESSEURS DÉTACHÉS DANS LES UNIVERSITÉS ÉTRANGÈRES

Bactériologie . . . . . HAUDUROY (P.) Pr. s. ch.

Pathologie chirurgicale . . . . . RUDLER (J.) Pr. s. ch.

V. - CHARGÉS DE COURS D'HYGIÈNE SCOLAIRE ET UNIVERSITAIRE

BOLTANSKI (E.)
LAUNAY (C.)

Secrétaire général de la Faculté . . . . . M. LENA (J.)

Secrétaire principal . . . . . Mlle CHAINTREUIL (G.)

Conservateur en Chef de la Bibliothèque
Conservateur du Musée d'Histoire de la Médecine . . . . . M. le Docteur HAHN (A.)

Conservateur . . . . . Mlle DUMAITRE (P.)

Bibliothécaires . . . . . Mmes CONTET (J.), FORGET (F.),
Mlles LAURENT (H.), LE NOIR (G.), QUIÉVREUX (E.)

Par délibération en date du 9 décembre 1798, l'Ecole a arrêté que les opinions émises dans les dissertations qui lui seront présentées, doivent être considérées comme propres à leurs auteurs et qu'elle n'entend leur donner aucune approbation ni improbation.

A ma femme

A mes enfants

A mes parents

A Jean-Paul RAZON

A Monsieur le Professeur DE GODARD D'ALLAINES, Président de Thèse, en témoignage de ma profonde admiration.

A Monsieur le Professeur Agrégé Charles DUBOST qui a bien voulu me confier ce travail, et me diriger.

A toute l'équipe de chirurgie, de réanimation, d'anesthésie de l'hôpital BROUSSAIS, qui m'a fait profiter de sa riche expérience.

A mes Maîtres d'Externat :

M. le Professeur FEVRE
M. le Docteur OBERLIN
M. le Docteur BOUSSER
M. le Docteur CLAISSE
M. le Docteur DEPARIS
M. le Docteur EVEN

A mes Maîtres d'Internat :

M. le Docteur CLEMENT
M. le Docteur GUENIN
M. le Professeur MOULONGUET
M. le Professeur de GODARD d'ALLAINES
M. le Professeur FEVRE
M. le Professeur Agrégé ABOULKER
M. le Docteur LONGUET

A mes autres Maîtres

M. le Professeur Agrégé LOYGUE
M. le Professeur Agrégé GARBAY
M. le Professeur Agrégé PELLERIN
M. le Docteur BLONDEAU

A Messieurs

VAISSE
BOISSIER
GENON CATALOT
PIWNICA
STEG
BERGE
WETTERWALD

assistants et attachés dans les hôpitaux

A mes conférenciers d'Internat

M. le Professeur Agrégé CHRETIEN
M. le Professeur Agrégé GARBAY

A mes camarades d'Internat

Jean-Paul SUZANNE
André BLANCHET et Claude BLANCHET
René JEAN
René HUMM

A PROPOS DE QUINZE PHEOCHROMOCYTOMES

ANALYSE CLINIQUE, DIAGNOSTIQUE, THERAPEUTIQUE.

RESULTATS ELOIGNES DE L'EXERESE.

I N T R O D U C T I O N

Ce travail n'a pas de prétentions encyclopédiques. Les mises au point, les articles sur les phéochromocytomes ne manquent pas, où tout est dit. En 1953, FERBOS, dans sa thèse, passe en revue ce sujet, et ce travail vraiment complet suffit.

D'un autre côté, les publications sont légion. Il suffit d'une ou deux observations isolées pour faire naître un article. Certains auteurs comme GRAHAM colligent cette multitude : la question est portée sur le plan de la mathématique des symptômes, signes, étiologie.

Il est plus rare de rencontrer des séries homogènes, fruit de l'expérience d'une équipe donnée. Ces séries, d'ailleurs, portent sur un nombre limité de cas. Certains aspects du problème, de ce fait, que le hasard a écartés, s'en trouvent effacés. C'est un inconvénient qui compte.

C'est pourtant l'objet de ce travail. Il exploite une série homogène de 15 phéochromocytomes opérés par l'équipe du Professeur Agrégé DUBOST, depuis plus de dix années.

L'expérience s'étend sur une décade. L'équipe a eu loisir de saisir les difficultés et de choisir une conduite dont le compte rendu peut servir à d'autres.

Bon nombre d'opérés ont pu être suivis. L'analyse des résultats tardifs, qui manque un peu dans la littérature, est à mettre au dossier de la question.

Les chapitres suivants seront envisagés :

1) Un bref exposé historique rappellera, sans plus, les dates et étapes importantes.

2) Bref aussi le chapitre de l'anatomie pathologique. Nous insisterons surtout sur le problème de la malignité.

3) Les données cliniques seront reprises et confrontées sous l'angle critique. Les hésitations et les erreurs donneront lieu à des détails.

4) Les moyens actuels de diagnostic seront analysés. Nous étudierons avec insistance le dosage des catécholamines. Les résultats personnels seront confrontés à ceux de la littérature.

5) Le traitement chirurgical sera développé, et l'accumulation des observations sur une période de dix ans doit permettre de dégager, sinon une doctrine, du moins une détermination assez précise.

6) Les résultats obtenus à distance seront exposés.

o

o o

I - H I S T O R I Q U E

Quelques dates apportent des précisions sur les étapes essentielles

1886 - FRANKEL publie la première observation, qui concerne une jeune fille de 18 ans souffrant depuis un an de palpitations, de céphalées, de crises de pâleur. L'autopsie révèle des tumeurs surrénales bilatérales.

1894 - OLIVIER et SCHAFER obtiennent des extraits surrénaux d'action hypertensive.

1899 - ABEL purifie ces extraits et prépare la voie à TAKAMINE et ALDRICH.

1902 - STANGL découvre une tumeur grosse comme une pomme sur l'organe de ZUCKERKANDL.
La même année, KHON donne une description détaillée du système chromaffine.

1915 - HARBITZ publie la première revue de 15 cas, tous post-mortem. Ces premières relations laissaient l'impression d'une tumeur du sujet âgé. La plupart des observations concernaient des malades de plus de 60 ans.

1922 - LABBE, TINEL, DOUMER, posent le premier diagnostic avant la mort, à propos d'une forme hypertensive intermittente, qui se présentait comme un syndrôme solaire chez une jeune femme de 26 ans. Celle-ci mourut au cours d'un oedème pulmonaire aigu. L'autopsie révéla une tumeur surrénale gauche de la taille d'une mandarine.

1926 - C'est à ROUX de LAUSANNE qu'il faut attribuer le mérite de la première exérèse réussie, et non à MAYO, comme la tradition le veut.

Dans les années qui suivent, les cas s'accumulent. En 1932, EISENBERG en collige 53 cas.

Parallèlement, les travaux sur l'adrénaline et la noradrénaline se poursuivent : la synthèse de ces deux hormones est à mettre au crédit de DAKIN et STOLTZ, au début du siècle.

En 1933, FOURNEAU et BOVET découvrent un anti adrénergique, la piperazyl-méthyl-benzodioxane (933 F), dont les propriétés ne seront mises à profit que dix ans plus tard.

Entre les années 30 et 45, les travaux de BEER, BLASCHKO, de GOLDENBERG, de KVALE et ROTH, préparent la voie à une ère nouvelle : celle des examens biologiques.

En 1947, GOLDENBERG suggère le test au benzodioxane.

En 1950, GRIMSON et LONGINO introduisent le test à la régitine.

Enfin les importants travaux de VON EULER, en 1950, orientent vers le dosage direct des hormones dans le sang ou dans les urines.

Depuis, les publications se multiplient : GRAHAM en 1951 collige 207 cas. BARBEAU en 1957 en réunit 626. HERMANN et MORNEIX en 1959, plus de 350, la moitié des cas connus dans le monde.

Les séries homogènes les plus importantes sont celle de KVALE avec 60 cas, de VON EULER avec 35 cas, de DHAL-IVERSEN avec 18 cas.

En FRANCE, les travaux de FONTAINE, de GENNES, HERMANN, d'ALLAINES et DUBOST importent spécialement.

o
o o

II - ANATOMIE PATHOLOGIQUE

Les tumeurs de la médullaire sont exceptionnellement malignes. C'est un trait essentiel et qui les distingue des tumeurs de la corticale.

A) ASPECTS MACROSCOPIQUES - Forme, volume, disposition.

Ce sont des tumeurs régulièrement arrondies, bien limitées et facilement clivables, bien qu'il n'existe pas de capsule à proprement parler.

Leur surface est brunâtre ou grisâtre, tachetée ou ponctuée de fragment jaune chamois du cortex éclaté.

La glande elle-même a souvent gardé sa forme et ses dimensions : elle vient s'étaler sur la tumeur, à cheval; ou bien celle-ci est reliée à la surrénale par un simple pont. Cette disposition explique que l'on puisse, comme le fait KVALE, respecter tout ou partie de la glande.

Les phéochromocytomes atteignent des dimensions variables, volontiers limitées à celles d'une petite orange. Dans cette série, plusieurs tumeurs dépassaient ce volume, et l'avant dernière pesait 650 g. Des tumeurs pesant jusqu'à deux kilos ont été rapportées dans la littérature.

Les connexions vasculaires de la tumeur, son amarrage de court par la veine capsulaire moyenne sont classiques.

Il est moins souvent dit que la tumeur peut paraître envahissante et d'exérèse difficile ou dangereuse.

Dans un cas il fallut enlever le rein car le médullo surrénalome

enserrait le pédicule rénal; dans un autre cas, un fragment de tumeur a été laissé contre la veine cave : tout se passait comme si la tumeur avait envahi la paroi de la veine cave inférieure. Cet envahissement macroscopique ne correspond pas forcément à une malignité. Dans le premier cas, l'envahissement correspond à un paragangliome adrénalinogène bénin; le second cas est trop récent; l'histologiste a répondu : malignité probable : nous verrons ce qu'il faut en penser.

Tumeurs ectopiques

La répartition large des ectopies tumorales s'explique par celle du tissu chromaffine.

Les unes sont des curiosités publiées çà et là. D'autres plus fréquentes méritent attention : ce sont celles qui siègent au voisinage de la surrénale, para vertébrales, et rétro vasculaires; bas situées sur le pédicule rénal, haut situées derrière le foie. Elles risquent d'échapper à une exploration trop rapide de la région. Il convient donc de s'exposer largement, d'ouvrir la loge rénale, de suivre la face antérieure du rein, depuis son pédicule jusqu'à son pôle supérieur, d'aller derrière le foie, derrière la veine cave inférieure. Dans cette série, une tumeur rétro cave faillit échapper à l'opérateur : la surrénale bien exposée était parfaitement normale. La palpation fut poursuivie contre le rachis derrière la veine cave inférieure et permit de percevoir une tumeur se prolongeant jusqu'à l'aorte. LENA opéra trois fois un malade avant de découvrir un médullo surrénalome situé dans la région.

80 % des phéochromocytomes ont un siège surrénalien.

95 % sont abdominaux, dans la région des surrénales, autour des vaisseaux, sur les organes de ZUCKERKANDL; ils sont décelables par une exploration abdominale complète.

Classiquement, la localisation droite prédomine; en réalité,

HERMANN et MORNEIX colligent 144 tumeurs gauches et 137 droites. Nous comptons ici 8 gauches et 7 droites.

Bilatéralité.

La bilatéralité est estimée à 8 à 10 % des cas; il ne figure pas de tumeur bilatérale dans cette série.

B) HISTOLOGIE

A la section la texture peut être homogène, vaguement lobulée; ailleurs la tumeur est trouée de cavités hématiques ou kystiques. Au microscope ce sont des cordons irréguliers, volontiers anastomotiques, entourés de sinus vasculaires. Les cellules qui les composent sont très polymorphes; leurs limites sont souvent indécises.

Le caractère essentiel est l'affinité tinctoriale. La plus classique est la coloration brune par le bichromate à laquelle la tumeur doit son nom.

La réaction chromaffine a longtemps été considérée comme spécifique des tumeurs adrénalinogènes. Seuls les descendants chromaffine de la sympathogonie pourraient donner des tumeurs actives. En fait, ISAACS, MEDALLY, POLITZER ont publié trois neuroblastomes adrénalino sécrétants, et en ont retrouvé deux autres dans la littérature.

LE DIAGNOSTIC HISTOLOGIQUE DE MALIGNITE EST DIFFICILE, sinon impossible. Certaines tumeurs suggèrent la malignité en raison de nombreuses mitoses, de cellules anormales. En fait la réponse de l'anatomo pathologiste sera toujours réservée. C'est un fait d'importance, car, nous l'avons vu, certaines tumeurs en imposent également pour la malignité, au moment de l'exérèse chirurgicale.

La certitude ne peut être apportée que par l'évolution. Une métastase en décidera. Cependant, la distinction serait à faire entre métastase et récidive. La métastase, pour être acceptée comme telle, doit siéger là où normalement il n'existe pas de tissu chromaffine. De sorte que certains auteurs comme MASSON nient l'existence même de toute malignité.

En tout état de cause, la malignité est exceptionnelle, et doit toujours être admise avec réserve. BARBEAU ne retient que 15 tumeurs malignes sur les 626 cas colligés.

Pratiquement donc, le chirurgien en difficulté devant une tumeur fixée sur les vaisseaux se souviendra de cette éventualité exceptionnelle. Il ne renoncera pas à une exérèse parce que la tumeur semble envahir. Il peut être conduit par prudence à laisser un mur de tumeur contre le vaisseau.

o
o o

E T U D E C L I N I Q U E

L'HYPERTENSION DU PHEOCHROMOCYTOME

La publication de TINEL, LABBE et DOUMER avait assemblé hypertension paroxystique et phéochromocytome. Longtemps, pareille identification avait été tenue pour acquise.

Pourtant, plusieurs travaux composés de cas recueillis dans la littérature, dès les années 30, font état de phéochromocytomes traduits par une hypertension permanente. MAC KENZIE et Mc EACHERN rencontrent 72 % d'hypertensions permanentes sur 82 phéochromocytomes, en 1938. Mc KEITH avance le chiffre de 78 % de formes à hypertension permanente. De son côté, KVALE, sur une série personnelle de 50 cas, compte 24 hypertensions permanentes. D'ALLAINES et DUBOST, en 1957, font la même remarque sur une série de 5 cas.

Bientôt cette importante rectification séméiologique devait s'imposer à tous.

Les descriptions cliniques de ces formes permanentes abondent dans la littérature. Il faut mentionner celles de SMITHWICK, en 1950, de KVALE, de LAROCHE et REBOUL.

Le dépouillement des observations en notre possession permet d'appuyer ici les remarques de ces auteurs. Pourtant, il nous a paru qu'il était commis une injustice à l'égard des formes paroxystiques. Sur 15 phéochromocytomes, le paroxysme classique du phéochromocytome est noté 7 fois. En effet, il existe des formes paroxystiques pures et des formes paroxystiques sur fond d'hypertension permanente. Les formes permanentes, celles qui se confondent avec l'hypertension permanente

essentielle ne représentent pas tout à fait la moitié des cas.

I) L'HYPERTENSION PAROXYSTIQUE

a) L'accès paroxystique type

Plusieurs années peuvent passer, à peine troublées par quelques céphalées, troubles digestifs, nausées, étourdissements, avant que ne se produise le drame caractéristique.

Rappelons la description maintenant classique :

- la crise peut être déclenchée par un effort, une émotion, un exercice.
- une aura est quelquefois notée : malaise indéfinissable, paresthésies.
- les premiers symptômes sont éminemment variables; des palpitations, des nausées, des douleurs épigastriques, une constriction rétro-sternale angineuse, des céphalées, des étourdissements, un tremblement, une angoisse.
- l'ensemble se précise avec la progression du paroxysme. Assez souvent la progression se fait de bas en haut, à partir des membres inférieurs; l'acmée de l'attaque étant marquée par une violente céphalée.
- la crise est suivie d'une sudation très abondante, diffuse. Ces symptomes fonctionnels sont accompagnés de manifestations objectives : pâleur intense, suivie de rougeur du visage.

On peut éventuellement noter : une tachycardie résistant à la digitaline, des bruits cardiaques claqués, un souffle systolique rude; parfois une augmentation de volume du corps thyroïde, une mydriase. Mais le signe caractéristique est l'élévation de la pression artérielle à 30-32 pour la maxima, 18-20 pour la minima.

Des accidents sont possibles : hémiplégie, oedème pulmonaire, une perte de conscience, la mort même.

Telle est la description transcrite des traités.

b) Plusieurs remarques nous paraissent indispensables.

1°) La fréquence réelle du drame paroxystique est diversement appréciée.

a - la forme paroxystique pure du phéochromocytome est réellement rare : sur 357 cas colligés, HERMANN et MORNEIX font valoir 28 % de formes paroxystiques pures

b - par contre, l'accès paroxystique dans l'évolution des phéochromocytomes est assez fréquent, puisqu'il peut se produire dans les moitiés des formes avec hypertension permanente.
Ainsi plus de la moitié des médullo surrénalomes ont une expression paroxystique

2°) Mais très souvent le drame paroxystique est mésinterprété. La lecture de nos 15 dossiers, l'interrogatoire a posteriori des malades nous ont donné cette conviction.

Pendant de longues années en effet, le diagnostic n'en est pas fait. 5 fois sur 7 l'évolution s'étend sur 1 à 6 ans, la maladie méconnue.

En voici des exemples puisés dans cette série personnelle.

Observation n° 4 : M. d'EY... André opéré en 1955.

Le début des troubles remonte à 1946 : malaises vagues au début, une fois par mois. En 1950, trois crises par jour, interprétées comme des manifestations neurotoniques, jusqu'au jour où un médecin assistant à l'une d'elles, note une hypertension passagère à 28/16; le chiffre habituel de la tension artérielle étant 13/7.

Pourtant l'interrogatoire repris ensuite reconstitue aisément les drames caractéristiques où dominent ici les manifestations digestives : douleur épigastrique; parfois la crise s'accompagne d'une sensation de constriction thoracique.

Il a fallu néanmoins 5 ans pour reconnaître la crise, à supposer que celle-ci n'ait été nette qu'à partir de 1950.

Observation n° 14 : Mme B... 31 ans, opérée en 1961.

Le début des troubles remonte au mois d'octobre 1960. La malade décrit des crises caractérisées par une sensation de constriction présternale intense, des tremblements, un ballonnement abdominal, des sueurs, une céphalée très violente; ces accès se produisent plusieurs fois dans la journée.

La malade est habituellement normotendue : 10 1/2 / 6.

Elle est tout d'abord soignée pour des troubles végétatifs. Puis en décembre 1960, devant l'acuité de la céphalée avec ses irradiations particulières à toute la face, un médecin pose le diagnostic de névralgie faciale.

En mars 1961, la richesse des symptômes fonctionnels conduit à une hospitalisation dans un service de neuro psychiâtrie. Ici, au cours d'un accès, la tension artérielle est notée à 16/10. Le diagnostic exact est alors envisagé.

Il existait d'autre part une tumeur lombaire gauche perceptible.

Dans tous les cas, il a fallu reconstituer le drame : jamais il ne s'est imposé à l'évidence.

Pour quelles raisons ce drame spectaculaire est-il si difficile à rapporter à sa cause ?

D'un malade à l'autre, il n'est jamais identique. Pourtant, en juxtaposant les observations on y retrouve un fond commun. L'élément douloureux est celui qui varie le plus : le malade y insiste spécialement et désoriente d'emblée l'interrogatoire. Le cortège symptômatique : les sueurs, les troubles vaso-moteurs, les palpitations, l'angoisse, sont la banalité même.

"Le phéochromocytome ressemble à tout, tout ressemble au phéochromocytome".

La part de suggestion est importante : il suffit de penser au phéochromocytome pour construire un drame à partir de "riens". Il suffit de n'y pas penser pour réduire un véritable drame à des "riens".

Deux observations sont, à ce titre, intéressantes :

Mme G... Olga, 56 ans, opérée en 1960.

- Pendant 4 ans des accès dramatiques évoluent : malaises intenses avec congestion de la face, sensation de constriction thoracique, sueurs abondantes, céphalées, angoisse extrême.

Jamais la malade ne fut prise au sérieux; on la traita par des sédatifs divers.

Nous avons revu cette malade en 1961, avons repris l'interrogatoire sur cette période évolutive. Il s'agit d'une personne volubile; on conçoit déjà qu'un médecin ait accepté avec scepticisme son récit.

Pourtant il s'agissait bien d'accès dramatiques; même à distance, même guérie, la malade se souvient parfaitement bien. Elle se sert d'une expression imagée pour désigner ses accès : "j'avais l'enfer dans le corps", dit-elle. Mais il lui a fallu beaucoup de persévérance pour faire accepter sa maladie : elle emprunta un jour un petit flacon de clinotest à une amie, afin de voir si elle n'avait vraiment rien dans les urines. Elle y découvrit une glycosurie. Son médecin dès ce jour la considéra avec moins de hauteur.

L'autre observation concerne M. L.. Lucien, 41 ans.

Ce malade est adressé à l'hôpital de TOURS pour une hypertension paroxystique avec accès dramatiques évoluant depuis 8 mois.

Les accès paroxystiques sont marqués par des douleurs abdominales en ceinture, une sensation de constriction thoracique, des palpitations avec bradycardie, une céphalée occipitale intense, pulsatile, un tremblement généralisé, une sensation de refroidissement des mains, une sécheresse de la bouche, une pâleur. Pendant une de ces crises, la tension artérielle est notée : 21/11. La crise dure environ 10 à 45 mn; elle se reproduit environ une fois tous les 3 jours.

Entre les crises, la tension artérielle est entre 13 et 18.

Une telle histoire clinique évoqua sans coup férir le phéochromocytome : l'observation ne porte pas trace d'hésitations, exprimées

habituellement sous formes de "malaises vagues". Et malgré un retro pneumo péritoine douteux, malgré un test à la régitine négatif, malgré un taux de catécholamines normales, le malade fut exploré par voie antérieure.

Nulle tumeur ne fut découverte, et la tension artérielle peropératoire fut stable.

L'évolution ultérieure confirma qu'il ne s'agissait pas d'un phéochromocytome.

Il convenait de souligner ces pièges. A lire les descriptions des traités, les observations publiées et peut-être "reconstituées", le diagnostic doit être fait sur l'heure. La réalité est tout autre. Il est peu d'affections où l'imagination du médecin, de la famille, du malade collaborent aussi activement. Il est difficile d'extraire de cette longue liste de symptômes celui qui doit rétablir la vérité.

Plusieurs auteurs ont tenté de le faire sur un grand nombre de cas colligés. GRAHAM réunit 207 cas et dresse la liste des symptômes et leur ordre de fréquence. HUME, dernièrement, a repris cet essai. HERMANN et MORNEIX, également, font ressortir quelques symptômes importants. Nous même, sur cette série, nous sommes livrés à ce travail.

A peu près constamment, les SUEURS, la CEPHALEE, les TROUBLES VASO-MOTEURS reviennent dans les observations.

La DIAPHORESE abondante, généralisée, critique, reste peut-être le symptôme le plus singulier, le plus constant, le plus suggestif. Il faut pousser l'interrogatoire : le malade omet souvent de le signaler spontanément.

Une question se pose d'autre part : l'hypertension paroxystique est-elle pathognomonique du phéochromocytome ?

Nullement.

LIAN et SIGUIER, en 1946, décrivent une forme mineure d'hypertension paroxystique, d'origine surrénale, mais non tumorale. La perturbation correspond à une simple hyperplasie de la surrénale.

STERNE, en 1957, dépouille 1857 dossiers d'hypertendus et découvre 10 hypertensions paroxystiques réparties en :
- 3 hypertensions d'origine surrénale : une seule correspond à un phéochromocytome; les deux autres sont liées à des hyperplasies de la glande.
- 2 sont d'origine rénale : les poussées d'hypertension correspondaient à une distension du bassinet.
- 1 est lié à l'engagement périodique d'une hernie diaphragmatique.
- 4 sont d'origine psychique et guérissent par la psychothérapie.

Par ailleurs de nombreuses affections peuvent déterminer des poussées hypertensives : une insuffisance aortique, une épilepsie, une méningite, une typhoïde, le saturnisme, en vérité assez faciles à reconnaître.

Mais deux affections doivent être particulièrement soulignées :
- la crise thyroïdienne avec laquelle le phéochromocytome est souvent confondu, en raison du cortège symptômatique identique, et surtout en raison de la tuméfaction thyroïdienne qui accompagne certains accès du médullo-surrénalome. Plusieurs thyroïdectomies ont été exécutées sur des tumeurs de la médullaire.
- une lésion diencéphalique peut donner des accès critiques tout à fait identiques.

Il est bon, à cette occasion, de résumer l'observation publiée par VIRANYI, SZENDEI, KOMAROMY, de BUDAPEST :

Elle concerne une jeune fille de 19 ans. En 1950, à la suite

d'un choc électrique, perte de connaissance. Peu après : des crises hypertensives persistent quelques minutes à une heure avec : tachycardie, sueurs abondantes, surtout hypersécrétions digestives : salivation, hypersécrétion gastrique. La malade accuse une céphalée vive.

Un test à la régitine est négatif. Par contre, il existe une note parasympathicomimétique : flush, salivation, larmoiement. Le partage est fait grâce à la chlorpromazine qui fait cesser les crises. Il s'agissait d'une épilepsie diencéphalique antérieure. A noter : la catécholaminurie était normale.

Par conséquent : LA CRISE HYPERTENSIVE DU PHEOCHROMOCYTOME :

1) N'est pas rare, dans l'ensemble des cas.
2) Il n'est pas si facile de la reconnaître, car essentiellement subjective, elle échappe à l'analyse.
3) Elle n'est pas, et il s'en faut, pathognomonique.

2) L'HYPERTENSION PERMANENTE

Il faut entendre ici les formes sans paroxysmes. A s'en tenir à cette définition, les cas sont moins fréquents qu'il ne paraît dans la littérature.

En effet, les 70 à 80 % de GRAHAM, Mc KEITH, comprennent certainement toutes les formes avec une hypertension permanente de base qu'il y ait ou non paroxysme.

Pour KVALE, elles représentent 50 % des cas.

Sur les 357 cas relevés par HERMANN et MORNEIX, elles ne figurent que pour 25 %.

Dans cette série nous en comptons 7 cas sur 15.

Cette forme ressemble à première vue à l'hypertension permanente essentielle.

Pourtant, certains traits lui sont particuliers.

1) l'instabilité tensionnelle
2) les signes fonctionnels d'accompagnement
3) les caractères évolutifs de cette hypertension
4) l'hyperglycémie
5) l'augmentation du métabolisme de base
6) la fièvre
7) l'amaigrissement.

1) L'instabilité tensionnelle

C'est le signe clinique le plus important, pensons-nous.

Il est signalé dans les publications. SMITHWICK, en 1950, s'est attaché à la description d'une hypotension orthostatique. Mais, dans l'ensemble, il nous paraît insuffisamment mis en valeur. Les observations qui sont parvenues jusqu'à nous comportent rarement une analyse détaillée de la labilité tensionnelle.

Pourtant la prise de la tension artérielle est la façon la plus simple d'aborder le problème clinique du phéochromocytome, la méthode la plus efficace pour démêler un syndrôme subjectif confus.

Cette attitude est valable quelle que soit la forme de phéochromocytome : avec ou sans paroxysme, avec ou sans hypertension de base. En effet, l'instabilité tensionnelle unifie les formes les plus diverses, les plus opposées en apparence du phéochromocytome.

Le drame paroxystique est l'expression spectaculaire d'une grande instabilité de la tension artérielle.

Dans les formes permanentes et sans paroxysmes, la labilité tensionnelle est inapparente : il faut la rechercher. Plusieurs publications font état de phéochromocytomes révélés par un syndrôme de choc : il s'agit là encore d'un cas particulier d'instabilité de la tension artérielle.

Deux questions se posent :

1) Quelles sont les caractéristiques de cette labilité tensionnelle, et comment la mettre en évidence ?
2) Quelle est sa fréquence réelle au cours des phéochromocytomes, et au cours de l'hypertension artérielle essentielle ?

1) Mesure de la tension artérielle.

a) Tension artérielle en orthostatisme et clinostatisme.

- le sujet étant en décubitus, le chiffre de la tension artérielle est mesuré et noté.
- cette mesure est poursuivie en orthostatisme pendant 5 minutes au moins.

La courbe caractéristique obtenue est une courbe en V :

- il se produit dans les premiers instants du passage clinostatisme-orthostatisme une hypotension;
- puis la tension remonte au-dessus de son chiffre initial. Il peut se produire une poussée hypertensive.
- en même temps, on note une tachycardie.

Cette courbe n'est pas toujours observée. Dans quelques cas, rares, il se produit simplement une chute tensionnelle sans remontée : une simple hypotension orthostatique. Celle-ci n'est pas caractéristique.

b) La mesure de la tension artérielle au cours du nycthémère :

- lorsque la mesure de la tension artérielle, plusieurs fois au cours de

la journée, est possible, on note de grandes fluctuations, profondes, des passages de l'hypotension à l'hypertension qui sont très suggestifs.
- cependant, ici, une courte hospitalisation est nécessaire.

2) La fréquence réelle de cette labilité au cours des phéochromocytomes est difficilement appréciable.

- pour SMITHWICK, sur une étude de 11 cas, la chute orthostatique est retrouvée dans 40 % des cas.
- pour HERMANN et MORNEIX, la tension artérielle serait stable dans un quart des cas.
- L'analyse des 15 observations dont nous disposons nous porte à croire que l'instabilité tensionnelle est plus fréquente.

1°) Sur 15 observations de phéochromocytomes, la tension artérielle n'est notée stable qu'une seule fois. Encore cette observation est-elle succincte; la tumeur ne fut découverte que par hasard, au cours d'une opération de SMITHWICK pour hypertension essentielle. La tension artérielle a été mesurée de loin en loin.

2°) Les modifications tensionnelles en fonction de la position ne sont étudiées que 3 fois; dans ces trois cas, on note des variations importantes.

Ces 3 malades ont été adressés à PARIS pour examen complémentaire par le même médecin praticien. Trois fois celui-ci, aux prises avec un syndrome subjectif difficile, s'est astreint à mesurer la tension artérielle en orthostatisme et clinostatisme.

Dans les observations publiées, il est très rare de rencontrer une étude séméiologique de la labilité tensionnelle.

3°) Le Pr Agrégé DUBOST et son équipe ont exploré 10 malades pour lesquels se discutait le diagnostic de phéochromocytome. Les explorations ont été négatives. Dans tous les cas, la tension artérielle per opératoire était remarquablement stable. Par contre, les 15 courbes tensionnelles per

opératoires en cas de tumeur étaient toutes très fluctuantes. On peut donc penser que chaque fois qu'il existe un phéochromocytome actif, l'instabilité tensionnelle est présente, bien que parfois ignorée. Les conditions per opératoires la démasquent toujours.

Nous insistons sur ce signe. Nous ne prétendons pas avoir trouvé la clé d'un diagnostic clinique simple. La séméiologie tensionnelle a suffisamment de valeur pour mériter plus de rigueur. L'accumulation d'observations satisfaisantes à cet égard doit permettre d'éclaircir ce point. Il serait intéressant d'exploiter un signe très simple à l'heure où on multiplie les examens biologiques complexes.

La labilité tensionnelle s'observe au cours de nombreuses hypertensions essentielles.

1) La chute orthostatique serait présente dans 3 % des hypertensions essentielles, selon SMITHWICK.

Le pourcentage est faible, mais étant donné le nombre des hypertensions essentielles par rapport au nombre des phéochromocytomes, le chiffre absolu est important.

Mais la remontée secondaire de la tension artérielle est, elle, spécifique du phéochromocytome.

2) Les hypertensions essentielles à chiffre tensionnel variable sont bien connues. Pourtant, les dents de scie du phéochromocytome, observées dans les mêmes conditions de repos au cours du même nycthémère, sont bien particulières.

Nous avons choisi, parmi les cas en notre possession, quelques exemples précis.

a) <u>Cas type : courbe en V posturale</u>. - M. d'E.. André

Il s'agit ici d'une forme paroxystique pure. Depuis 5 à 6 ans le malade accuse des malaises tout d'abord considérés comme troubles digestifs ulcéreux, puis comme expression de neurotonie. Ce sont des crises à composante douloureuse épigastrique et thoracique (sensation d'étouffement); l'interrogatoire retrouve l'angoisse, les troubles vasomoteurs, les céphalées, les sueurs, un tremblement.

La tension artérielle mesurée au repos est à 13 1/2 / 7. Le malade est mis ensuite en orthostatisme : les chiffres sont les suivants: 10 1/2 / 7 1/2 en deux minutes; 12 / 8 1/2; 14 / 10; 16 1/2 / 12; 20 / 12; 25 / 14 : le malade ressent un malaise et présente un hoquet.

Le malade est ensuite recouché : les chiffres sont les suivants : 25/14; 26/14; 23/13; 23/13; 22 1/2 / 13; 20/11; 16/10; la courbe obtenue est celle d'un test à la régitine.

b) Cas atypique : hypotension orthostatique, sans remontée.

Mme F... Aimée, 50 ans.

Il s'agit d'une hypertension permanente instable. La malade accuse des céphalées intenses occipitales, de petits troubles sensoriels, des étourdissements, des bourdonnements d'oreille.

Son médecin (le même que celui de M. d'E.) découvre une hypertension à 22/16. Deux accidents neurologiques se produisent : hémiplégie avec apraxie, régressifs.

Un nouvel examen montre une instabilité de la tension artérielle: en position couchée, elle fluctue entre 25/15 et 16/10. Mais surtout son médecin observe une chute tensionnelle brutale, profonde dès l'orthostatisme : 9/7.

Un test à la régitine est positif.

Admise dans le service du Pr DEGENNES, cette malade subit des examens complémentaires en vue de découvrir un phéochromocytome. Mais on est frappé par cette hypotension orthostatique. A aucun moment la tension ne remonte en position debout : la malade est hypotendue, debout, hypertendue couchée.

Ce signe est absolument anormal au cours d'un phéochromocytome. Les examens complémentaires n'étant d'ailleurs pas probants, le diagnostic est récusé.

Deux ans plus tard, un nouvel accident neurologique se produit. La malade est à nouveau hospitalisée dans le service du Pr DEGENNES. On constate la même hypotension orthostatique, la même hypertension de

decubitus. Mais cette fois-ci un rétro pneumo péritoine est positif. Il existait effectivement un phéochromocytome à l'intervention.

Ce cas a fait rechercher dans la littérature pareilles manifestations. Une dizaine d'observations répondent à cette séméiologie.

c) Passage de l'hypertension au collapsus.

M. B.. André, 51 ans.

Il s'agit d'une forme paroxystique pure.

Depuis plusieurs années, le malade accuse des douleurs épigastriques mal interprétées. En avril 1958, un syndrôme abdominal aigu justifie une hospitalisation dans un service de chirurgie. L'examen physique élimine une indication immédiate. Le malade est mis en observation, sa tension artérielle surveillée. On observe avec surprise des fluctuations tensionnelles extrêmes : 27/10 à un moment, puis 8/5 à un examen suivant. Les accès hypertensifs se succèdent au rythme de 1 à 4 par 24 heures, suivis de chutes tensionnelles profondes. Les accès hypertensifs sont annoncés par un grand frisson, un tremblement intense et généralisé, puis apparaissent une cyanose, une dyspnée avec polypnée et battement des ailes du nez.

Bientôt les accès d'hypertension sont subintrants et s'accompagnent d'une hyperthermie à 39-40 °. Puis soudainement, au décours d'un accès traité par la régitine, la tension artérielle chute : un état de collapsus avec hypothermie succède à l'hypertension, et se maintiendra pendant 5 jours. Le malade est dans le coma. La fièvre est à 40-41°. On décide une hibernation.

La situation se stabilise enfin. Le diagnostic de phéochromocytome sera confirmé.

Cette observation est intéressante qui montre le passage d'un extrême à l'autre. La régitine est peut-être responsable de l'inversion de situation, bien qu'elle fût utilisée depuis plusieurs jours sans inconvénients lors des accès hypertensifs.

Il faut en rapprocher les observations de FRENCH et de GOL et surtout celle de BOUTON et ARDAO : cette dernière concerne un homme d'une trentaine d'années entré dans un état de collapsus avec diarrhée évoquant une crise addisonienne. L'évolution fut mortelle en 48 heures; on remarquera les chiffres de la tension artérielle relevés par les auteurs : 4-13-0 puis 22/12; 17/10; 20/13; 14/9; puis de nouveau

collapsus irréversible.

Comme dans notre observation, il faut noter une fièvre à 39-40°, une hyperleucocytose à 19.000 blancs.

2) Les signes d'accompagnement

Il s'agit ici des éléments fonctionnels qui dans les formes paroxystiques, composent le drame.

Dans les formes sans paroxysmes, l'interrogatoire les retrouve plus ou moins dispersés. Ils se réunissent et peuvent se manifester de façon intermittente : ces petites crises prennent une valeur d'orientation. Là encore :

1) au premier plan, la diaphorèse et les troubles vaso-moteurs se retrouvent presque constamment.
   Les troubles vaso-moteurs prennent parfois une acuité telle qu'ils conduisent à consulter : dans un cas, une ulcération d'un orteil a inquiété une malade. Il faut en rapprocher les pseudo-syndrômes de RAYNAUD décrits dans la littérature.

2) Les céphalées sont présentes dans tous les cas, mais leur valeur est moindre lorsqu'elles évoluent isolément. Dans nos observations, elles ne paraissent avoir joué aucun rôle d'orientation, au contraire.

3) Les douleurs désorientent le diagnostic. En particulier, deux observations de crampes épigastriques critiques ont conduit au diagnostic d'ulcère gastrique, bien que les clichés fussent négatifs.

4) Les troubles psychiques sont bien connus, à type d'anxiété. Ce fond d'anxiété est une cause d'erreur fréquente;
   - une de nos malades fut hospitalisée en neuro-psychiâtrie
   - dans les autres cas, un traitement à base d'anxiolytiques fut essayé plusieurs années.

CREDE et KERN, DOUST, publient des formes de phéochromocytomes marquées par des accès d'anxiété.

3) Le caractère évolutif de l'hypertension

Dans certains cas, l'hypertension du phéochromocytome prend une allure évolutive sévère. Mais cette malignité même a une physionomie particulière : les éléments de malignité sont dissociés.

Sur un fond de dénivellation tensionnelle relativement modeste, une rétinopathie évolue de façon très sévère, alors que l'atteinte rénale reste plus discrète, fluctuante; l'atteinte cardio-vasculaire est également au second plan.

En 1948, LAROCHE et REBOUL avaient parfaitement insisté sur cet aspect. DEGENNES a montré les fluctuations de la fonction rénale : une albuminurie intermittente, des épreuves fonctionnelles, une urée dont les chiffres varient d'un examen à l'autre sont très caractéristiques.

Cet aspect évolutif s'observe surtout chez l'adolescent et l'enfant. A cet âge, l'hypertension paroxystique est rare. La maladie se révèle davantage par une hypertension d'emblée maligne. En quelques mois, on observe un stade III ou IV au fond d'oeil, avec baisse de l'acuité visuelle.

Néanmoins, il est possible d'observer ces formes sur des sujets de 40 à 50 ans.

Nous possédons trois observations de formes malignes classiques.

Observation n° 1 : Melle S.. Lucienne, 49 ans, opérée en 1951. Il s'agit d'une forme d'hypertension permanente sans drame, mais instable.

Les premiers troubles remontent à Juillet 1946, mais l'hypertension n'est découverte qu'en Janvier 1950, à propos de malaises

vagues de douleurs pulsatiles au niveau des membres inférieurs, d'une sensation de constriction pharyngée, d'une angoisse : bref des troubles tout à fait communs. Le chiffre trouvé est à 28 pour la maxima. On ne lui accorde pas beaucoup de valeur à l'époque, semble-t-il. En avril 1950, les troubles fonctionnels persistent; des vomissements, une tachycardie sont notés; la tension artérielle est à 22/12. Un traitement banal est prescrit.

Entre Juin 1950 et Septembre 1950, la malade constate un amaigrissement de 4 kilos. Les troubles fonctionnels auraient partiellement cédé.

En Novembre 1950, la malade accuse une baisse de l'acuité visuelle manifeste : elle ne peut ni lire ni coudre. Il semble que ce trouble soit apparu assez rapidement.

Plusieurs comptes rendus d'examen ophtalmologiques figurent dans son dossier :

- Le premier date de Mars 1948 :
acuité : oeil gauche 3 à 4/10; oeil droit : 10/10
scotome central relatif; champs visuels périphériques conservés.
Bonne mobilité oculo pupillaire.
Quelques troubles circulatoires rétiniens en rapport avec une hypertension artérielle : signe du croisement artério veineux; capillarose capillaire plus marquée à gauche.
P.A.R. : 55 à gauche, et 60 à droite.

- En Décembre 1950, l'examen oculaire montre :
baisse importante de l'acuité visuelle : 1/10 pour l'oeil droit et pour l'oeil gauche.
Lésions importantes du fond d'oeil : hémorragies disséminées des deux fonds d'yeux, très nombreuses, en flammèche et en pointillé. Exsudats cotonneux également nombreux et disséminés; oedème neuro-rétinien et papillite bilatérale.
P.A.R. : 100.

A cette date, la malade est hospitalisée dans le service du Professeur MILLIEZ.

Il s'agit d'une malade très instable, au psychisme puéril.

La tension artérielle mesurée plusieurs fois dans la journée est très instable. Cette instabilité porte surtout sur la maxima qui subit des oscillations entre 28 et 30 d'une part et 20 à 16 d'autre part. La minima est entre 12 et 14; elle franchit parfois la ligne de 10.

D'autre part, plusieurs épreuves rénales sont faites à plusieurs

reprises :
- le 25 Décembre 1950 : urée : 0,97; pas d'albuminurie; cylindres granuleux dans le culot. Van Slyke : 35,4 %
  PSP : 40 % dans les 70 minutes.
- en Janvier 1951 : urée : 0,32; albuminurie : 6,5 grammes pour mille.
  Van Slyke : 66 %. PSP : 45 % en 70 minutes.

L'albuminurie fut recherchée à plusieurs reprises ensuite : elle ne fut pas retrouvée.

Par ailleurs : électro cardiogramme normal; pas de souffle, pas d'insuffisance cardiaque, pas d'oedèmes.

Il existait à l'examen clinique une tumeur lombaire, ou du moins croyait-on percevoir une tumeur lombaire; le rétro pneumo péritoine montra l'existence d'une opacité ronde sus rénale Gauche.

Il est intéressant de noter que durant un mois d'hospitalisation une fièvre entre 38°-39° se manifesta, qui ne reçut pas d'explication précise; elle résista aux antibiotiques. Il faut l'attribuer à la tumeur : nous y reviendrons.

En résumé : Hypertension très instable, avec lésions du fond d'oeil au stade IV, et perturbations fluctuantes des épreuves rénales chez une femme de 49 ans. Si nous ne possédions un examen de Mars 1948 qui révélait déjà des lésions rétiniennes, nous pourrions penser que l'évolution oculaire s'est faite en moins d'un an.

Observation n° 9 : B.. Jacques, 15 ans, opéré en 1958.

Une hypertension artérielle est découverte en Avril 1958, lors d'un examen systématique de Sécurité Sociale : 16/10.

Pourtant l'interrogatoire met en évidence des troubles fonctionnels existant depuis 2 ans au moins : palpitations, précordialgies d'effort, céphalées, dyspnée à l'effort, nausées, vomissements. Les céphalées ont augmenté de fréquence ces temps derniers, elles sont surtout occipitales. Ces différents troubles ne se groupent pas en accès dramatiques; mais se manifestent plus nettement à l'effort.

L'interrogatoire permet encore de faire valoir l'existence d'une diaphorèse abondante.

A l'examen, il existe une hypotrophie pondéro staturale :

1,51 m pour 39 kg 600.

La tension artérielle mesurée en décubitus est à 16/11; 19/13. Après 5 minutes d'orthostatisme, le chiffre de 13,5/9 est noté. Après effort on note : 15/10.

Coeur rapide et régulier; il existe un souffle télésystolique intense au foyer pulmonaire, un éclat du 2ème bruit; la silhouette cardiaque est augmentée de volume; à l'électrocardiogramme on discute une image d'infarctus postéro-latéral droit.

L'examen oculaire montre :
1) en Avril 1958 : oedème du pôle postérieur du fond d'oeil droit; papille hyperhémiée à bords flous. Nombreux exsudats sur une rétine oedémateuse; aspect moins net à gauche; artères grêles en fil d'argent.

2) Un examen en Mai 1958 montre : papille hyperhémiée, très nombreux exsudats; étoile maculaire typique; hémorragies en flammèches; à gauche important oedème maculaire, quelques exsudats, quelques fines hémorragies. T.A.R. : 90.

La malade accuse des troubles de la vue, mais la baisse de l'acuité visuelle n'est pas chiffrée.

En conclusion, il s'agit d'un stade IV.

L'examen des fonctions rénales montre :
- pas d'albuminurie; urée : 0,15/1.
- PSP : 34 % en 70 minutes
-Van Slyke : 87 % (Cl Mx)

Le diagnostic sera confirmé par une très forte catécholaminurie (3.000 γ), un examen radiologique particulièrement éloquent.

En résumé : il s'agit d'une forme avec hypertension permanente modérée, mais avec importantes lésions du fond d'oeil, les autres fonctions (coeur, rein) sont relativement peu touchées. Il s'agit d'un sujet jeune : c'est une forme typique du phéochromocytome à cet âge.

Observation n° 15 : D... Olivier, 15 ans, opéré en Décembre 1961. L'hypertension artérielle est découverte en Novembre 1961 : 20/11, à l'occasion d'une dyspnée d'effort, de palpitations, d'une pollakiurie, de céphalées tenaces.

Les premiers troubles fonctionnels semblent remonter à un an.

L'enfant, sportif, se plaint d'une dyspnée d'effort qui le gêne particulièrement lors de compétitions, de courses. La dyspnée d'effort devient pénible, et se manifeste bientôt à la montée d'un seul étage. Elle s'accompagne d'une sensation d'oppression thoracique; bientôt, peu après l'apparition de la dyspnée, le malade se plaint d'une céphalée atroce, généralisée à prédominance occipitale et rétro orbitaire.

Céphalée sans horaire fixe, mais ressentie surtout le matin et aggravée par l'effort.

Le malade accuse une diaphorèse profuse plus diurne que nocturne. Depuis quelques mois un symptôme nouveau est apparu : une pollakiurie contraignant à des mictions toutes les heures dans la journée, et à cinq mictions nocturnes.

Pas de troubles sensoriels.

Depuis 6 mois, une asthénie intense, un amaigrissement de 3 kg. Ni dyspnée de décubitus, ni oedème, ni hépatalgies d'effort. Pas d'accidents évolutifs de l'hypertension: pas d'accidents neurologiques.

L'association de cette pollakiurie à une hypertension évoque d'abord une maladie du col : une cystographie est négative.

L'examen du fond d'oeil révèle : signe du croisement, exsudats, oedème papillaire sur les bords, du côté nasal. Rétinopathie hypertensive, avec aspect généralement rétréci 1 stade III.

Urée : 0,47 g/litre
PSP : 45 % à la 70ème minute sur une diurèse de 205 ml.
Van Slyke : 95 %.
Pas d'albuminurie.
9.000 hématies minute, 2.800 leucocytes minute.
Electrocardiogramme normal; pas d'augmentation de volume de la masse cardiaque.

En résumé : hypertension évolutive, avec comme élément de malignité une rétinopathie au stade III.

Un symptôme particulier, anormal : la pollakiurie.

Ce sont les trois seules observations d'hypertension d'allure maligne que nous possédions : elles concernent donc deux jeunes gens de 15 ans et une femme de 49 ans.

Parmi les autres observations, il existe des signes de retentissement de l'hypertension, sans plus :

- une malade a un fond d'oeil au stade I. : on note ici des perturbations fluctuantes des fonctions rénales; cette malade est soignée pour néphrite chronique depuis plusieurs années. L'urée sanguine oscille entre 1,35 g/litre et 0,20 g/litre. Il existe une albuminurie comprise entre 1 et 4 grammes par litre.
- à l'électrocardiogramme, des signes d'hypertrophie ventriculaire gauche.

Au total, sur ces 15 cas, le retentissement de l'hypertension se manifestait comme suit :

1) trois rétinopathies au stade II à IV
2) Trois hypertrophies ventriculaires gauches discrètes
3) Deux accidents neurologiques, d'ailleurs partiellement régressifs. Pour un malade, deux accidents neurologiques se produisirent à 1 an d'intervalle.
4) Deux fois les fonctions rénales sont perturbées : ces modifications sont fluctuantes.

GREEN collige 50 hypertensions dont 37 sont permanentes.

- 4 seulement se présentaient avec des signes de rétinopathie sévère.
- 24 malades présentaient des signes de souffrance cardiaque :

  17 fois le coeur est augmenté de volume,

  10 fois existent des signes d'hypertrophie ventriculaire gauche

Et sur 18 autopsies on note 15 hypertrophies du myocarde.

- 24 malades présentaient des signes de souffrance rénale, dont il n'est pas dit s'ils étaient ou non fluctuants :

  20 fois albuminurie intermittente

  11 fois la PSP est abaissée

  2 fois azotémie franche.

Sur 16 autopsies, 9 reins sont normaux; 7 sont malades.

GRAHAM, sur 207 cas colligés, compte 120 examens de fond d'oeil.
25 fois le fond d'oeil est normal
12 fois existe un spasme
10 fois un signe du croisement
47 fois : hémorragies, exsudats, oedèmes
26 fois oedème papillaire, stade IV

60 fois il existe une hypertrophie ventriculaire gauche.

L'analyse de GRAHAM est purement chiffrée et ne fait pas ressortir la malignité dissociée, spécifique de l'hypertension du phéochromocytome.

HEMANN et MORNEIX, sur 357 cas colligés, estiment à 1/3 des cas les altérations du fond d'oeil; les statistiques orientées vers le trouble oculaire, telle celle de BRUCE font valoir 68 % d'altérations du fond d'oeil.

4) L'hyperglycémie

L'hyperglycémie constatée au cours d'une hypertension est très insolite, et doit évoquer le phéochromocytome.

HERMANN et MORNEIX la rencontrent dans 22 % des cas de 357 phéochromocytomes colligés.

Elle se manifeste à divers degrés :

1°) Modification de la courbe d'hyperglycémie provoquée. La courbe obtenue n'est pas une courbe dite para-diabétique, le retour à la normale étant plus bref, la flèche étant semblable.

2°) A un degré de plus, c'est une hyperglycémie à jeun, volontiers variable, les chiffres mesurés à plusieurs reprises sont capricieux. Il n'y a pas de glycosurie.

3°) A un degré de plus, une glycosurie se manifeste également par intermittence.

4°) Enfin, il peut s'agir d'un diabète vrai. LAFFITTE et HAZARD en relèvent 32 cas dans la littérature.

C'est un diabète de gravité variable, le plus souvent simple, réduit par le régime et l'insuline. Parfois diabète instable, difficile à équilibrer (nécessitant des doses de 40 à 80 unités d'insuline par jour). Rarement c'est un diabète sévère (DE VRIES, 1949). Ce diabète s'observe aussi bien sur les formes avec hypertension permanente que sur des formes paroxystiques pures.

Sur 14 cas suivis, le diabète a résisté 2 fois seulement à l'intervention; 4 fois il a laissé des troubles du type hyperglycémie.

L'hyperglycémie a une grande valeur diagnostique. Dans cette série, nous la relevons 7 fois sur 15; une fois la glycémie n'a pas été mesurée.

- quatre fois c'est une hyperglycémie modérée, simple sans glycosurie.
- deux fois la glycémie est comprise entre 1,98 et 2,34 grammes par litre, avec glycosurie intermittente.
- une fois, c'est un diabète vrai : hyperglycémie constante à 2,45 grs par litre, avec glycosurie massive, résistant au régime, sans acidose.

Cette dernière observation doit être retenue : en effet, il a été possible de saisir l'apparition du trouble de la glycémie au cours de l'évolution.

Il s'agit de Mme F... Aimée, 51 ans, opérée en 1961, déjà citée.

Le diagnostic a été discuté deux ans; cette malade a subi deux hospitalisations dans le même service de médecine (Professeur DEGENNES). Il n'existait guère de troubles de la glycémie lors de la première hospitalisation. Entre temps un diabète s'est installé.

En 1958 : glycémie : 1,35 grs pour mille

En 1961 : glycémie : 2,35 grs pour mille et 2,60 grs pour mille
glycosurie : 40 grs par litre
réserve alcaline : 55 volumes.

On attribue généralement les modifications de la glycémie à l'adrénaline.

Nous possédons trois dossiers d'hyperglycémie avec dosage sélectif des amines pressives :

1 - Observation n° 6 : R... André, 40 ans, opéré en 1958.
Hypertension permanente avec drames paroxystiques
Glycémie : 1,48 g/litre; pas de glycosurie
Catécholaminurie sur les urines de 24 heures : dosage biologique par le Laboratoire de la Faculté de Médecine de Paris : 180 micro grammes d'un mélange de nor adrénaline et d'adrénaline en quantité sensiblement égale.

2 - Observation n° 11 : G... Olga, 56 ans, opérée en 1960
Hypertension paroxystique pure
Glycémie : 1,94 g/litre; glycosurie intermittente.
Catécholaminurie : nor adrénaline : 87,9 microgrammes
Adrénaline : 80,4 microgrammes.

3 - Observation n° 13 : F... Aimée
Hypertension permanente, sans paroxysmes
Diabète
Catécholaminurie par 24 heures : test sur la tension artérielle du chat : 314 microgrammes de nor adrénaline.

Par conséquent, en aucun cas, les dosages ne montrent une prédominance de l'adrénaline sur la nor adrénaline.

5) L'augmentation du métabolisme de base

Cliniquement les signes tels que l'hyperémotivité, le tremblement la thermophobie, la diaphorèse, la tachycardie, peuvent être mis dans la série thyroïdienne.

L'augmentation du métabolisme de base est signalé dans la moitié des cas, pour GRAHAM (207 cas colligés). KVALE le signale dans 2/3 des cas d'hypertension permanente.

Plusieurs auteurs, enfin, ont insisté sur l'augmentation de volume du corps thyroïde lors des paroxysmes (SHAPIRO).

Enfin les signes de la série thyroïdienne ont motivé plusieurs thyroïdectomies (ESPERSEN, 1946 - CALKINS, 1947).

Les rapports entre la thyroïde et la médullo surrénale sont encore soulignés par la publication de PEIGNE, MOREAU, TOURNEUR, BRICAIRE, DEGENNES : il s'agit d'une maladie de BASEDOW authentique succédant à un phéochromocytome opéré et guéri.

Sur cette série de 15 malades, le métabolisme de base a été mesuré 3 fois : les chiffres chaque fois sont franchement élevés : + 33 %; + 38 %; + 88 %.

Dans un cas on note en outre un certain éclat du regard.

Comment faut-il voir cette association ? En fait, il s'agit, comme le suggèrent DE GENNES et collaborateurs, de signes de la série "sympathicotonie". L'augmentation du métabolisme de base est essentiellement liée à l'hypersécrétion d'adrénaline. Il peut se produire une thyroïdotoxicose réactionnelle, mais celle-ci doit régresser à la faveur du traitement du phéochromocytome.

Les dosages d'iode protéique permettraient d'en juger. Ils sont rarement faits. 8 cas sont rapportés par HERMANN et MORNEIX: dans l'ensemble le taux d'iode protéique plasmatique est bas, ce qui semble aller dans le sens que nous indiquons. Le contraste entre un métabolisme de base élevé et un taux d'iode protéique plasmatique bas est très en faveur du phéochromocytome.

Sur le plan pratique, les signes de cette série "thyroïdienne" ou "sympathicotonique" sont trompeurs. Le diagnostic entre thyroïdotoxicose et phéochromocytome est un des plus difficiles.

6) La fièvre

La fièvre au cours d'une hypertension est un élément important en faveur de son origine surrénale. Il s'agit souvent d'un décalage thermique visible sur la feuille de température, mais dont ne font pas état les malades : 37°5, 38°. Il peut arriver que la fièvre prenne la première place. Cela s'est produit pour deux de nos malades.

Observation n° 1 : Melle S... Lucienne, déjà citée.
Hypertension permanente instable. Hospitalisée le 16 Décembre 1950. Il existe un décalage thermique à 38°. Quelques jours après, une fièvre désarticulée à 38°, 39°, 40° s'installe. Aucun foyer infectieux n'est mis en évidence; les hémocultures sont négatives. Il existe conjointement un hyperleucocytose à 21.000 blancs avec 90 % de polynucléaires. Cette courbe thermique se maintient un mois durant, et cède spontanément. Un traitement par la pénicilline a été sans effet.

Observation n° 7 : B... André, déjà citée.
Hypertension paroxystique pure. Au cours d'une période dramatique de l'évolution où des accès hypertensifs sont suivis brutalement d'un collapsus, il existe une fièvre à 40°-41° justifiant une hibernation.

On note conjointement une hyperleucocytose à 25.000 blancs et 90 % de polynucléaires.

Parmi les cas publiés dans la littérature, il faut rappeler ici l'observation de BOUTON et ARDAO, où l'hyperthermie accompagnait un tableau de choc.

7) L'amaigrissement, l'âge

KVALE accorde une grande importance à l'habitus du sujet. Sur une série de 50 cas, les malades sont pesés et mesurés et voici les résultats :

1) Hypertensions paroxystiques : taille : en moyenne 165 cm; poids : en moyenne 61 kilos. Un sujet pesait 87 kilos et mesurait 1,78 cm.

2) Hypertension permanente : taille : en moyenne 165 cm; poids : en moyenne 54,9 kilos. 5 malades seulement pesaient plus de 61 kilos.

Dans l'ensemble, les formes avec hypertension permanente s'observent chez des sujets plus maigres.

De telles précisions n'ont pas été recherchées dans cette série. Pourtant, à peu près constamment on retrouve un amaigrissement récent de 1 à 3 kilos. Pour autant que nous puissions juger sur l'habitus des malades, nous n'avons pas remarqué qu'ils fussent particulièrement grêles. Un enfant de 15 ans présentait un retard pondéro-statural.

L'âge peut être un argument dans la mesure où la tumeur s'observe chez un sujet jeune, un enfant où l'hypertension relève habituellement d'étiologie particulière.

Dans la série de KVALE :

- les formes avec hypertensions paroxystiques s'observent en moyenne à 44 ans. La plupart des malades ont passé la trentième année.

- les formes avec hypertension permanente s'observent chez des sujets en moyenne plus jeunes : 16 sur 24 malades ont moins de 40 ans; 2 seulement ont plus de 60 ans.

Dans notre série :

les formes paroxystiques pures ont été observées à
- 31 ans, 37 ans, 51 ans, 56 ans.

Les formes avec hypertension permanente et paroxysme :
- 25 ans, 36 ans, 40 ans.

Les formes permanentes sans paroxysmes :
- 15 ans, 15 ans, 27 ans, 36 ans, 45 ans, 45 ans, 49 ans, 51 ans.

Dans l'ensemble, ces constatations concordent avec celles de KVALE.

3) LA FORME PERMANENTE EST-ELLE UNE FORME EVOLUEE DE LA FORME PAROXYSTIQUE ?

Cette conception est soutenue par GREEN et par ceux qui pensent que l'hypersécrétion de nor adrénaline détermine à la longue une hypertension permanente évoluant pour son propre compte.

Cette hypothèse peut se concevoir pour les hypertensions résiduelles après intervention : nous y reviendrons à l'exposé des résultats. Par contre, aucune de nos observations ne permet de penser qu'il y ait passage d'une forme à l'autre.

Au contraire :
- Comme nous venons de le voir, les formes permanentes s'observent chez des sujets plus jeunes. La forme de l'enfant et de l'adolescent se manifeste par une hypertension permanente d'emblée, rapidement évolutive.

- La durée d'évolution des formes paroxystiques et des formes permanentes, avant que le diagnostic ne soit posé, est sensiblement la même :
  - les 4 formes paroxystiques pures ont évolué : 7 ans, 4 ans, 1 an, 6 mois;
  - les 11 formes permanentes ont évolué : 7 ans, 6 ans, 4 ans, 4 ans, 2 ans, 2 ans, 3 ans, 3 ans, 1 an, 1 an, 1 an.

Il est difficile de concevoir qu'une forme reste paroxystique pure 4 à 7 ans durant, alors que le passage d'une forme dans l'autre puisse se faire en une année seulement.

Enfin, jamais l'histoire clinique ne révèle deux périodes tranchées. S'il est fréquent de retrouver des troubles fonctionnels épars dans les formes paroxystiques, avant que le drame ne soit caractérisé, on ne retrouve pas d'accidents dramatiques avant une période de stabilisation. Au contraire, dans les formes permanentes avec accidents dramatiques, il semble que ces derniers soient apparus après.

o
o o

QUELQUES ASPECTS PARTICULIERS DES PHEOCHROMOCYTOMES

Nous serons assez brefs. Nous nous bornerons à quelques détails qui nous ont frappé dans cette série. Nous rappellerons pour mémoire les différentes rubriques qui figurent dans les traités et dans la littérature.

I - LES FORMES ECTOPIQUES

Il ne nous a pas été donné de rencontrer des tumeurs situées en dehors de la zone des surrénales : vésicale, thoracique, par exemple.

Deux tumeurs situées dans l'aire surrénale, mais non sur les surrénales ont posé quelques problèmes :

Observation n° 9 : B... Jacques, 15 ans; opéré en 1958.
Hypertension permanente avec rétinopathie maligne.
Diagnostic de localisation facile : la tumeur siège à gauche, mais elle paraît bas située. Une aortographie fait prévoir une riche vascularisation et des connexions étroites avec le pédicule rénal. Voici le compte rendu opératoire (Pr Agrégé Ch. DUBOST) :

Médiane transpéritonéale. La tumeur siège bien à l'endroit attendu. Elle est plus volumineuse qu'escompté et fait corps avec le rein et son pédicule. D'emblée en raison de sa vascularisation et l'impossibilité de trouver un plan de clivage, on a l'impression qu'il s'agit d'une tumeur maligne. Cette impression se confirme à la dissection plus poussée qui donne les pires difficultés en raison de l'envahissement, pourrait-on dire, de la paroi aortique sur une dizaine de centimètres. On parvient cependant à cliver tumeur et aorte sans créer de dégâts et on s'aperçoit que la veine et l'artère rénales gauches cheminent à l'intérieur de la tumeur, qui semble à son pôle supérieur dépendre de la surrénale : on est conduit de ce fait à pratiquer une néphrectomie gauche associée à l'ablation de la tumeur, car il est évident que le dégagement du pédicule rénal sera impossible. Au terme de cette opération la totalité de la tumeur est enlevée. L'artère rénale est liée au contact de l'aorte en un endroit où elle cheminait en entier à l'intérieur de la tumeur qui avait dans son ensemble un aspect cérébriforme. Pendant cette intervention difficile et hémorragique, l'enfant n'a présenté aucun signe alarmant. La tension artérielle a pu être équilibrée avec de la néosynéphrine.

On termine par mise en place d'un drainage aspiratif, sortant par une contre incision lombaire, et la paroi est fermée en deux plans par un bourdonnet.

La tumeur pèse 80 grammes.

Commentaire : le siège particulier de cette tumeur, enveloppant le pédicule rénal gauche a créé des difficultés techniques. Il n'y a pas eu de problème de localisation : la radiologie a montré à l'évidence la tumeur et son siège.

Observation n° 13 : F... Aimée, 51 ans, opérée en 1961.
Hypertension permanente instable, avec hypotension en orthostatisme.
Diagnostic de localisation particulièrement difficile : un rétro pneumo

péritoine en 1958 ne montre pas d'image anormale. La persistance des troubles conduit à reprendre l'examen radiologique en 1961 : cette fois le rétro pneumo péritoine permet de localiser une image arrondie droite, très interne, dont la limite interne se confond avec le rachis.

Voici le compte rendu opératoire : (Dr BLONDEAU)

Incision lombaire sur la 12ème côte droite réséquée partiellement. Ouverture pleurale. La surrénale est en place, normale. La tumeur se trouve à un niveau très inhabituel : elle est légèrement rétrocave et se prolonge vers la gauche de l'aorte, si loin que son exérèse sera extrêmement malaisée. On parvient progressivement à lier quelques pédicules et à amener la tumeur à droite et finalement on a l'impression que son exérèse a été complète, mais sans certitude absolue à son égard.

La tumeur apparemment encapsulée pèse 23 grammes; la surrénale droite qui a été enlevée pèse 6 grammes. La tension artérielle s'est montrée très instable avec élévation à 28 au moment de l'intubation. Chute à 6 après ligature des pédicules tumoraux. Perfusion par néosynéphrine; pas de nor adrénaline.

Drainage pleural et lombaire; paroi en deux plans au catgut chromé.

Commentaire : le siège particulier de cette tumeur a posé deux problèmes:

1) problème de localisation : le premier examen radiologique n'a pas montré la tumeur; peut-être alors son volume était-il insuffisant pour que son débord externe bien arrondi apparaisse. D'autre part, au cours de l'intervention, le repérage de la masse n'a pas été facile. Il fallut récliner la veine cave et explorer sa face postérieure pour percevoir la tumeur. Le second examen radiologique positif fut fort utile à cet égard. Un diagnostic moins ferme eût sans doute conduit à une exploration laborieuse. Il est peu probable que l'opérateur ait abandonné la partie sur la vue de deux surrénales normales, dans l'hypothèse où l'examen radiologique aurait manqué, parce que la courbe tensionnelle per opératoire très instable certifiait quasiment la présence d'un phéochromocytome.

2) Problème technique : la localisation de cette tumeur, derrière la veine cave, débordant sur l'aorte, a créé de réelles difficultés d'exérèse. Il eut été impossible de l'enlever par voie antérieure.

Nous reviendrons sur cette discussion.

II - LES FORMES MALIGNES

Nous avons déjà dit la difficulté du diagnostic histologique de malignité et la rareté des médullo-surrénalomes malins.

Deux fois le problème s'est posé dans cette série.

- Le premier cas concerne B... Jacques dont nous venons de citer le compte rendu opératoire : la tumeur semblait maligne à l'intervention : absence de plan de clivage, adhérence, envahissement même, semblait-il, de l'aorte, englobement du pédicule rénal, aspect cérébriforme.

Le compte rendu histologique dément une telle impression (Dr TOURNEUR) :

"Cette tumeur est très vasculaire : riche réseau de capillaires sinusoïdes bordant des travées cellulaires endocrines ayant tantôt l'aspect de cellules médullo surrénaliennes, tantôt et le plus souvent l'aspect de paragrangliomes (type tumeur du glomus carotidien). Il y a des irrégularités nucléaires et architecturales, mais elles ne font pas de cette tumeur un carcinome. Il y a une étroite intrication avec des éléments neuro-musculaires importants.

La surrénale proprement dite est normale, entourée de scléro lipomatose. Le rein est normal; tout au plus soupçonne-t-on l'existence d'une capillarose glomérulaire.

Conclusion : c'est un paragrangliome adrénalino-gangliogénétique, mais apparemment non carcinomateux."

Notons au passage le caractère particulier de cette tumeur qui s'apparente aux tumeurs sympathiques : mélange d'éléments sympathiques et d'éléments chromaffines.

L'évolution ultérieure a confirmé le diagnostic histologique : depuis 4 ans, aucune métastase, aucune récidive.

- Le second cas concerne : D... Olivier, 15 ans, déjà cité, (Hypertension permanente instable) dont voici le compte rendu opératoire (Pr Agrégé Ch. DUBOST).

Lombotomie droite et résection de la 12ème côte longue. Exposition de la tumeur sans aucune difficulté, mais dès le début de la dissection, on s'aperçoit que la masse, du volume d'une mandarine, très dure, adhère non seulement au plan postérieur, mais au diaphragme et à la région de la veine cave. Cette adhérence ne peut être définie dans sa nature précise : s'agit-il d'un envahissement par une tumeur maligne? S'agit-il d'une tumeur bénigne poussant des prolongements au niveau des éléments voisins ? Il n'est pas possible de répondre à ces questions. De toute façon l'exérèse s'avère d'emblée difficile et périlleuse. Il n'existe pas de plan de clivage permettant d'énucléer comme à l'habitude la lésion, et on doit cheminer pas à pas et pratiquer en fin de compte une résection incomplète de manière à éviter une blessure cave. Cependant lors du dégagement du pôle supéro interne de la masse, la veine cave inférieure est ouverte sur un centimètre : elle est aussitôt suturée à la soie.

Finalement, on se trouve devant une loge surrénalienne libérée de la tumeur, sauf au niveau de la veine cave inférieure sur laquelle ou dans laquelle (ce point est impossible à préciser), demeure un reliquat de tumeur étendu sur 3 centimètres, de l'abouchement de la veine rénale droite au diaphragme. Hémostase, mèche, paroi, drain...

Voici le compte rendu histologique :

Tumeur ovoïde de 31 grammes, solide, sans cavités kystiques, présentant de nombreuses hémorragies. Un fragment placé dans un fixateur au bichromate noircit intensément et immédiatement : réaction chromaffine fortement positive. La tumeur est formée d'ilôts ou de cordons de cellules de taille et de forme variables, groupés autour de sinusoïdes; beaucoup de ces éléments sont polyédriques, d'autres allongés. Tous ont un cytoplasme abondant contenant des granulations chromaffines plus ou moins abondantes et des vacuoles. Noyaux de volume très variable, certains sont géants, beaucoup sont bourgeonnants, monstrueux; les mitoses atypiques ne sont pas rares.

Bien que de telles atypies puissent être observées dans des phéochromocytomes banaux, leur abondance dans le cas présent, et la mauvaise limitation de la tumeur sont en faveur de la malignité.

Commentaire : à un aspect opératoire de malignité correspond ici une histologie en faveur de la malignité. Pourtant il s'agit là de l'accumulation de deux présomptions. Rien n'est dit. Ce malade a été opéré en

Décembre 1961. Ces arguments ont fait qu'il a été jugé utile de compléter la cure chirurgicale par de la cobaltothérapie. En Mars 1962, s'est achevé la cure d'agent physique. Pour l'heure, le malade se porte bien, aucune récidive ou métastase ne se manifestent. Le recul est trop bref pour juger.

Cette observation montre qu'il n'est pas possible de publier une forme maligne tant qu'il n'y a ni métastase ni récidive.

HUME rapporte même des envahissements veineux sans métastases secondaires.

Nous avons déjà discuté la fréquence des formes malignes. Nous versons ces observations au dossier de cette difficile question.

III - PHEOCHROMOCYTOME ET CORTICO-SURRENALE

Il n'existe pas de modifications significatives des fonctions cortico-surrénales au cours du phéochromocytome. Pourtant quelques faits cliniques soulignent les relations entre cortico-surrénale et phéochromocytome.

1) Ce sont d'une part les médullo surrénalomes traduits par un syndrôme cortico-surrénalien : l'observation publiée par ROUX, MARCHAL, LOUBATIERE est typique : la maladie se révèle par une obésité facio-tronculaire, un hirsutisme de l'acnée; la tension artérielle est à 17,5, légèrement instable; 17 cétostéroïdes 66 mgrs/litre; 11 oxystéroïdes 1,29 mg (normaux); GBS : 45,8; phénostéroïdes 100 microgrammes par litre. Pas d'hyperglycémie, mais une glycosurie à 2,25 grammes. Le rétro pneumo péritoine montre une tumeur DROITE. L'intervention est décidée sur le diagnostic de CUSHING. Au cours de l'intervention, on note une hypertension au moment de la manipulation de la tumeur; il n'y a pas de collapsus à l'exérèse; mais un collapsus se produit dans la nuit, attribué à une

insuffisance cortico-surrénale contro latérale. L'examen histologique révèle un phéochromocytome typique, avec hyperplasie de la cortico-surrénale de la couche réticulée.

2) Inversement, nous avons une observation de cortico-surrénalome hypertensif pur qui fut considéré comme un phéochromocytome :

G... Renée, opérée en 1955, âgée de 25 ans. Depuis 1952 une hypertension est constatée lors d'un examen systématique : 22/11. Les troubles négligés par la malade remonteraient à 1950.

Il existe des vertiges, des bourdonnements d'oreille, de la fatigue. Mais ni SUEURS, ni CEPHALEES. Ces troubles sont intermittents mais non critiques. La tension artérielle ne subit pas de variations posturales; les fémorales battent normalement. Jusqu'en 1955, l'hypertension est bien tolérée.

A cette date apparaît une dyspnée d'effort. Le fond d'oeil est au stade III. La PSP : 48 % en 70 minutes, l'urée sanguine 0,35 g/litre. Un test à la régitine est positif. Le rétro pneumo péritoine découvre une tumeur Gauche. L'intervention permet effectivement de découvrir une tumeur gauche jaune chamois, encapsulée, qui s'avère être un adénome cortical. L'intervention est bénéfique puisque la tension artérielle revient à la normale, les troubles fonctionnels disparaissent.

Commentaire : cet adénome cortical se présentait comme un phéochromocytome avec hypertension évolutive et rétinopathie sévère. Quelques détails manquent cependant :
- la tension artérielle est remarquablement stable; elle le restera pendant toute l'intervention. Pourtant un test à la régitine est positif.

Cette observation se rapproche de celle publiée par CECCHINI et EMILIA. Il s'agit d'une hypertension marquée par une importante décompensation cardiaque. Une tumeur cortico-surrénale fut enlevée. Quelques observations comparables ont été publiées : il n'est pas certain qu'il ne s'agisse pas de syndrômes de CONN ignorés. Nous même, rétrospectivement, avions pensé à un syndrôme de CONN. Pourtant le potassium est normal.

IV - FORMES HEMORRAGIQUES

MILES dans une publication a réuni deux phéochromocytomes traduits par des hémorragies profuses : hématémèses meloena.

Il n'a pas été observé ici de formes hémorragiques, mais une hématémèse profuse survenue 2 ans après l'exérèse d'un phéochromocytome a fait discuter une récidive. En fait, les hémorragies ont été finalement rapportées à l'hypertension résiduelle. Une exploration de l'étage sus mésocolique faite en urgence a permis de vérifier qu'il n'existait pas de tumeur.

V - Nous ne discuterons pas les autres aspects cliniques du phéochromocytome :

- phéochromocytome du jeune enfant, souvent révélé par des troubles oculaires;
- phéochromocytome de la femme enceinte, particulièrement sévère, se révèle au moment du travail par un choc, ou dans les derniers mois de la grossesse (pseudo éclampsie);
- formes familiales
- formes associées à la maladie de RECKLINHAUSEN
- formes latentes
- formes multifocales.

Toutes ces formes n'ont pas été observées dans cette série.

o
o o

L E D I A G N O S T I C

Le diagnostic du phéochromocytome a fait de réels progrès ces dernières années. La diffusion du dosage des catécholamines est un pas en avant indiscutable. Cependant, le problème est encore parfois difficile : l'expérience ne met pas à l'abri des déconvenues.

Les éléments du diagnostic sont les suivants :
- cliniquement, palpation d'une tumeur, tests cliniques tensionnels;
- tests pharmacologiques;
- dosage des catécholamines;
- examens radiologiques : rétro pneumo péritoine, aortographie, urographie.

DIAGNOSTIC CLINIQUE

1) La palpation d'une tumeur lombaire est très inconstante, très infidèle. Le phéochromocytome est une tumeur haut située, cachée sous les côtes, et habituellement de petite taille. D'ailleurs lorsque son volume est important, il abaisse le rein, et c'est lui plus que la tumeur que l'on sent.

Dans le même ordre d'idées on a insisté sur la possibilité de provoquer des poussées hypertensives par palpation ou massage de la région lombaire.

Sur 15 malades, la palpation de la région lombaire a donné des résultats deux fois seulement; aucune poussée hypertensive ne fut déclenchée par le massage des lombes.

Les renseignements fournis n'ont pas été toujours exacts : voici les données de l'examen de Melle S... Lucienne, par exemple : à DROITE, on sent une masse grosse dure, qui semble être le rein droit, ptosé et très augmenté de volume, 4 fois peut-être le volume normal; on accroche aisément son pôle inférieur. Cette masse donne le contact lombaire, mais il est difficile de percevoir avec netteté son bord interne. Son bord externe est mousse; cette masse est à peu près régulière.

A GAUCHE, on sent une masse plus petite, qui semble être le rein gauche ptosé, mais dont le volume n'est guère supérieur à celui d'un rein normal.

Impression de deux reins ptosés, mais il ne semble pas s'agir de deux reins polykystiques. Le rétro pneumo péritoine a montré dans ce cas là une tumeur gauche, confirmée par l'intervention.

On comprend les causes d'erreur de la palpation lombaire.

L'autre observation concerne Mme B... 31 ans. Il existe effectivement, de ce côté là, une volumineuse tumeur qui abaisse le rein. Il s'agissait d'une forme paroxystique, dont le diagnostic ne fut posé qu'après 6 mois d'hésitations. Il est certain que la palpation des fosses lombaires eût été, en l'occurence, bénéfique.

2) Test de posture, cold pressor test :

- Nous avons longuement discuté le test de posture.
- Le cold pressor test permet dans une certaine mesure de différencier une hypertension essentielle de celle du phéochromocytome : le cold pressor test est négatif dans les phéochromocytomes.

LES TESTS PHARMACOLOGIQUES

Les tests proposés sont nombreux. Ils paraissent actuellement perdre du terrain au profit du dosage des catécholamines. Ils ont néanmoins l'avantage de pouvoir être exécutés au lit du malade, et interprétés aussitôt.

On doit à FOURNEAU et BOVET (1933) la première substance anti adrénergique : le piperyl-méthyl-benzodioxane ou 933 F.

En 1947, GOLDENBERG suggère d'utiliser le benzodioxane pour explorer les médullo surrénalomes. La même année, ROTH et KVALE provoquent des crises à l'histamine. En 1950, GRIMSON et LONGINO introduisent la REGITINE, dont la fortune est connue.

A l'heure actuelle, deux produits se partagent la faveur des auteurs : l'histamine et la régitine. Néanmoins l'effet antidiurétique du piperoxan sur les sujets porteurs de phéochromocytomes est intéressant (CORCORAN et coll. 1956).

1) Le test à l'histamine

Cette substance produit une stimulation directe sur le tissu chromaffine. Elle déterminera chez un sujet porteur de phéochromocytome une hypertension.

Il convient d'obtenir une tension artérielle assez basse par un repos de 30 minutes. Il faut injecter ensuite par voie intra-veineuse 0,25 mgr d'histamine base dans 0,5 cc de solution saline, rapidement. La tension artérielle est mesurée minute par minute pendant 15 minutes au moins. Lorsque le test est positif on note une élévation de tension artérielle accompagnée de signes fonctionnels de la crise avec sueurs et pâleur.

Le test n'est pas pathognomonique : il existe de faux tests positifs chez les névrotiques, les hypersensitifs à la douleur. En revanche les sédatifs, une anesthésie, peuvent produire un faux test négatif. On doit éviter l'histamine si la tension artérielle de base est au-dessus de 17/11 (KVALE), sous peine d'accidents graves, de mort subite. ROTH et KVALE d'ailleurs disposent à portée de main d'une ampoule de régitine.

Le test à l'histamine n'est pas sans inconvénients; il a des limites d'indication; il n'est pas absolument fidèle. Les 15 malades étudiés ici n'ont pas subi de test à l'histamine.

2) Le test à la régitine est infiniment plus répandu en France. L'expérience présentée ici porte exclusivement sur lui. L'exécution correcte réclame de minutieuses précautions que nous nous permettons de rappeler.

a) Le sujet est isolé au calme, à la demi obscurité.
b) Il reste allongé une demi-heure jusqu'à ce que la tension artérielle se tienne à un chiffre stable. Naturellement, pour que le test soit possible, il faut que le sujet soit hypertendu.
c) La tension stabilisée, on injecte dans une veine de l'avant-bras une demi-ampoule de régitine; DE GENNES et collaborateurs y insistent : la dose d'une ampoule habituellement préconisée est trop forte (5 mgr de régitine et non 10 mgr). Il est recommandé, la piqûre étant faite, d'attendre quelques minutes avant l'injection, afin d'éliminer l'effet hypertenseur de cet acte.
d) Après quoi, la tension artérielle est mesurée toutes les 30 secondes pendant 3 minutes, puis toutes les minutes pendant 7 minutes.

La chute tensionnelle, pour être significative, doit se produire moins de 2 minutes après l'injection et doit être supérieure à 35 minutes pour la maxima, et 25 minutes pour la minima.

Les obstacles à la réalisation du test ont été soulignés : la tension artérielle de base doit être élevée : certains couplent test à l'histamine et test à la régitine. DUBOST, BLONDEAU, ont profité d'une réascension de la tension artérielle en position debout pour faire le test.

Les erreurs sont fréquentes, et notamment les erreurs en plus : elles sont imputables à une azotémie élevée, et surtout à l'absorption de sédatifs, d'hypotenseurs (dérivés du rowolfia). L'absorption de médicaments est pratiquement la cause la plus fréquente d'erreurs; il faut faire cesser toute médication sédative la veille. Mais certains hypotenseurs agiraient un mois durant. La plupart des hypertensions testées ont été soumises d'abord à un traitement sédatif ou hypotenseur de routine.

Un faux test positif peut être induit par de mauvaises conditions d'exécution : repos de base insuffisant, posologie trop élevée. Un test à la régitine ne doit pas être accepté sans un protocole, indiquant toutes les conditions d'exécution.

Les tests faussement négatifs sont plus rares : DE GENNES obtient 26 tests négatifs sur 46 : tous concordaient avec les données biologiques, radiologiques et opératoires.

Le test peut être douteux : les fluctuations tensionnelles sont minimes, ou bien les résultats sont variables d'un examen à l'autre.

Sur 15 malades étudiés ici, le test à la régitine a été pratiqué 11 fois :

- 10 fois le test est positif
- 5 fois seulement le dossier comporte un protocole d'exécution satisfaisant
- 1 fois le test est noté douteux.

Sur ces 10 tests positifs et concordants, deux particularités à noter :

- 1 fois la régitine est rendue responsable d'un collapsus difficile à remonter;
- 1 fois, malgré un test positif, le diagnostic est rejeté; le problème étant repris deux ans plus tard, il est impossible de renouveler cet examen parce que la malade est sous traitement hypotenseur continu.

D'un autre côté, 10 malades ont été explorés chirurgicalement, pour phéochromocytome.

- 9 fois le test était négatif, il n'y avait pas de tumeur;
- 1 fois le test est positif : la tumeur découverte s'est avérée être un cortico surrénalome.

Enfin, lors d'un syndrôme de CONN typique et confirmé, un test à la régitine fut positif.

En définitive, il n'a jamais été donné de faire une exploration blanche sur un test positif.

9 fois l'exploration a été décidée, passant outre un test négatif.

Pratiquement, un test négatif permet d'éliminer un phéochromocytome. Un test positif n'est pas une garantie.

On peut considérer le test à la régitine comme un test de dépistage. Jusqu'à l'époque des catécholamines, un test positif était une indication à un rétro pneumo péritoine; un test négatif, malgré sa valeur, laissait dans l'embarras. Les difficultés d'exécution et d'interprétation du test sont telles que bien souvent l'indication à un rétro pneumo péritoine, voire à une exploratrice passe outre. Jusqu'en 1957, la validité d'une intervention n'était pas toujours solidement établie. Les erreurs d'indication étaient fréquentes, expliquées en partie, il est vrai, par le manque d'expérience dans l'interprétation et l'exécution des tests

et des clichés. Le problème piétinait, ainsi que le laissait entendre l'article de d'ALLAINES, DUBOST, BLONDEAU, paru à cette époque dans les "Annales de Chirurgie". L'introduction du dosage des catécholamines est, à cet égard, un progrès incontestable.

LE DOSAGE DES CATECHOLAMINES

1) Considérations générales. Ce sont des amines aromatiques qui ont une fonction diphénol (catéchol). L'adrénaline, amine méthylée, a longtemps été considérée comme l'hormone active de la médullo-surrénale. L'hypothèse a été abandonnée lorsque VON EULER eut prouvé que l'hormone effectrice n'était autre que la NOR-ADRENALINE (N ohne radical), dérivé dé-méthylé.

Sur le plan théorique, l'étude du métabolisme de ces substances présente un grand intérêt pour comprendre le mécanisme de ces affections. On discute le rôle respectif de l'adrénaline (hormone métabolique) et de la nor adrénaline (hormone vasculaire) dans la pathogénie des troubles.

Sur le plan pratique, l'intérêt n'est pas moindre. Les amines hypertensives, adrénaline et nor adrénaline sont éliminées par le rein, soit à l'état libre, soit à l'état glycuro ou sulfo conjugué. En 1940, RITCHNER retrouve en quantité importante des catécholamines dans les urines sous forme conjuguée : il met en évidence la voie normale d'élimination des hormones pressives. En 1951 VON EULER et ENGEL découvrent une quantité anormale de nor adrénaline et adrénaline dans les urines de deux sujets hypertendus : il s'agissait de deux phéochromocytomes. Depuis lors, de nombreux travaux se sont efforcés, sur une grande échelle, de préciser les chiffres.

L'étude des métabolites éliminés par les urines s'est clarifiée après que ARMSTRONG et Mac MILLAN eurent démontré la présence dans les

urines du 3-méthoxy-4hydroxy-acide mandélique (V.M.A.). Le V.M.A. est trouvé en quantité 10 à 100 fois supérieure à celle de l'adrénaline et de la nor adrénaline. En outre son excrétion urinaire est plus prolongée après injection intra-veineuse de nor adrénaline.

L'abondance du V.M.A. permet un dosage plus simple.

D'autre part, KRAUFF et coll. ont décrit un cas de phéochromocytome qui excrétait de grandes quantités de V.M.A. et nor adrénaline en poussée paroxystique, et du V.M.A. seulement entre les poussées. En effet, plusieurs faits laissent à penser que certaines tumeurs ont une sécrétion déviée sur un métabolite de la nor adrénaline ou de l'adrénaline.

Pour GITLOW, ORNSTEIN, MENDLOWITZ, le dosage du V.M.A. est un test de dépistage simple. Il faut remarquer cependant que l'absorption de café, de vanille, suffit à fausser les résultats.

2) Les méthodes de dosage. Les catécholamines peuvent être dosées dans le sang ou dans les urines.

Les dosages sanguins sont difficiles, étant donné les petites quantités d'amines. D'autre part, le dosage ne donne qu'un instantané de la sécrétion glandulaire; entre deux accès, le dosage est souvent normal. Les dosages urinaires se font sur les urines collectées pendant 24 heures : les quantités à doser sont plus importantes, les techniques sont plus faciles; d'autre part, les résultats expriment une moyenne de sécrétion pendant le nycthémère. C'est cette dernière méthode qui est la plus communément utilisée.

Les techniques de dosages ne sont pas standardisées. Il existe plusieurs méthodes. Les chiffres publiés dans la littérature ne sont pas comparables entre eux. Il existe principalement deux méthodes qui

ont chacune leurs variantes.

1°) Méthode biologique : consiste à tester un extrait d'urine du malade sur un animal ou sur un organe isolé. VON EULER couple les deux essais : il étudie l'élévation de la pression artérielle du chat, sous l'action de la nor adrénaline, et d'autre part, la contraction du caecum de poule, où l'action de l'adrénaline est prépondérante.

GOLDENBERG et coll. se contentent du seul test tensionnel : le rapport nor adrénaline sur adrénaline varie en effet assez peu (3 à 4). Lorsque le rapport est modifié, les quantités respectives des deux hormones peuvent alors être testées sur la tension artérielle du rat après séparation chromatographique et élution.

Certains auteurs exploitent les essais biologiques pour faire un test de dépistage très rapide : l'urine brute, non traitée, est directement injectée à l'animal; c'est essentiellement une méthode qualitative. Il permet de distinguer une urine contenant moins de 100 microgrammes de catécholamines, et n'appartenant certainement pas à un phéochromocytome de celles contenant un taux plus élevé, et dignes d'explorations quantitatives. Ainsi procèdent HERMANN et collaborateurs sur le chien sans moelle. MOULTON et WILLOUGHBY font l'essai sur le chat.

L'intérêt des méthodes biologiques réside dans leur spécificité: elles ne dosent que des hormones actives.

2°) Les méthodes chimiques utilisent l'analyse colorimétrique et fluorométrique.

a) La méthode tri oxyindolique de LUND repose sur la formation de composés fluorescents par oxydation de la nor adrénaline et de l'adrénaline par le bioxyde de manganèse. GOLDENBERG et LUND obtiennent ainsi un dosage électif de chacune des deux hormones. La sensibilité de la méthode est de 1 %, elle n'est applicable que dans les urines.

b) La méthode à l'éthylène diamine repose sur la formation de composés fluorescents par condensation des catéchols et de leurs dérivés par l'éthylène diamine. Cette technique a été mise au point par NATELSON et appliquée par WEIL-MALHERBE et BONE au dosage des catécholamines dans le plasma. On dose non seulement adrénaline, nor adrénaline, mais encore certains produits du métabolisme, inactifs, normalement. Les chiffres obtenus sont de 10 à 100 fois plus élevés que ceux des dosages biologiques dans les urines.

C'est une variante de cette méthode, mise au point par BURNS et FIELS, qu'utilise le Laboratoire du Service du Professeur DE GENNES dirigé par BAILLET. Ce laboratoire est responsable du plus grand nombre des dosages présentés dans ce travail.

Afin de faciliter la lecture des publications principales sur ce sujet, nous reproduisons les résultats normaux des principaux laboratoires :

VON EULER et LUND (biologie et fluorométrie)

5 à 15 microgrammes d'adrénaline
20 à 40 microgrammes de nor adrénaline
par 24 heures dans les urines.

PEKKARINEN : fluorométrie :

20 à 60 microgrammes d'hormones par 24 heures.

GOLDENBERG :

10 à 40 microgrammes exprimés en nor adrénaline par 24 heures.

HENRY : 2 à 14 microgrammes pour 100 cc d'urines

WEST : 60 microgrammes par 24 heures.

DE GENNES et BAILLET : 400 à 700 microgrammes par 24 heures.

3) La valeur diagnostique

Des dosages ont été faits sur un grand nombre de sujets normaux, hypertendus, et sur des phéochromocytomes.

Voici les résultats des travaux d'envergure entrepris sur ce sujet.

I - VON EULER étudie 500 hypertendus, d'une part, et 35 phéochromocytomes d'autre part. Les chiffres rapportés sont obtenus par la méthode biologique, par dosage dans les urines de 24 heures.

- les catécholamines sont normales dans la majorité des hypertensions essentielles : inférieures à 57,6 microgrammes dans 67 % des cas; comprises entre 57,5 et 86,4 dans 17 % des cas, c'est-à-dire à la limite supérieure de la normale. Elles sont augmentées dans 18 % des cas, sans atteindre les chiffres des phéochromocytomes : elles ne dépassent pas 100 microgrammes.

- dans les phéochromocytomes (35 cas).
32 fois sur 35, le chiffre d'élimination urinaire dépasse 300 microgrammes par 24 heures.

Dans 2 cas, le chiffre est de 104 et 109 microgrammes. Ce sont les chiffres les plus bas rencontrés par l'auteur en cas de médullo-surrénalome.

- une excrétion quotidienne comprise entre 100 et 200 microgrammes est considérée par VON EULER comme la limite tumorale la plus basse. Peut-être ces tumeurs sont-elles les plus petites : trop petites pour être décelées cliniquement.

- en définitive, il existe un chiffre intermédiaire pour lequel l'interprétation peut être difficile : 100 microgrammes : tumeur ou hypertension?

II - GIBELIN, TOURNEUR, BRICAIRE, BAILLET, LAUDAT, en France, ont entrepris un travail clinique dont l'envergure est du même ordre.

700 dosages ont été effectués dont 637 sur des hypertensions. La technique est celle de BURNS et FIELS, sur les urines des 24 heures.

a) l'excrétion urinaire est indépendante de l'âge : les chiffres obtenus

chez un sujet normal, à partir de 15 ans ne dépassent pas 200 microgr.

b) 637 dosages effectués sur 488 hypertendus (dont la tension artérielle a été notée, au moins une fois au-dessus de la normale) ont montré que 82 % des malades éliminent entre 200 et 700 microgrammes par 24 h. 18 % des hypetendus ont une catécholaminurie anormale : ces résultats rejoignent ceux de VON EULER.

c) L'analyse des résultats en fonction du caractère paroxystique de l'hypertension ne montre pas de modification dans la répartition des résultats. Chez 352 hypertendus permanents, sans paroxysmes, 65 % des éliminations se tiennent autour de 200 à 500 microgrammes.
Chez 62 hypertendus permanents avec paroxysmes
Chez 74 normotendus avec paroxysmes,
la proportion des chiffres élevés dans les 3 groupes est
17 à 18 % entre 500 et 700 microgrammes
17 à 18 % au-dessus de 700 microgrammes.

d) Le dosage des catécholamines a été comparé au test à la régitine : sur 302 hypertendus, 27 tests sont positifs, 5 correspondent à une tumeur médullo surrénale, et coïncident avec une catécholaminurie anormalement élevée. Les 22 autres tests positifs, sans tumeur, ont coïncidé avec
- une catécholaminurie normale, 14 fois,
- une catécholaminurie élevée (700 à 100 microgrammes) 6 fois.

e) Une comparaison du même ordre a été faite entre la catécholaminurie et les résultats du rétro pneumo péritoine.

23 examens radiologiques de ce type ont été effectués : 10 sont normaux, 13 sont anormaux, 5 correspondent à des phéochromocytomes et comportaient une catécholaminurie élevée; 8 autres épreuves étaient en contradiction avec le dosage des hormones, lequel s'accordait avec les faits.

f) 7 phéochromocytomes opérés et vérifiés (2 hypertensions permanentes et

et 5 hypertensions paroxystiques) avaient des chiffres de plus de
2.000 microgrammes pour 4 d'entre eux.
1.000 microgrammes pour l'un d'eux,
et dans deux cas les chiffres ne dépassaient par 800 et 780 microgrammes : chiffres d'interprétation ambigüe.

g) un certain nombre de facteurs influence la catécholaminurie :
- l'insuffisance rénale entraîne un effondrement de l'excrétion urinaire;
- l'activité musculaire majore grandement les chiffres : 3 sujets normaux, qui n'avaient pas interrompu leurs activités pour le dosage éliminaient entre 900 et 1.000 microgrammes;
- la neurotonie, l'anxiété, les émotions majorent les chiffres.

Les conclusions rejoignent celles de VON EULER : il existe une zone ambigüe entre l'hypertension essentielle et la tumeur médullo surrénale, où le diagnostic est difficile.

III - GOLDENBERG étudie 16 phéochromocytomes : il constate une différence nette entre les chiffres de l'hypertension essentielle et ceux de la tumeur lorsque la forme du phéochromocytome est celle d'un hypertension permanente; dans les formes paroxystiques de médullo surrénalome, la différence est plus faible.

IV - HUME étudie l'élimination urinaire de 357 hypertendus : le taux le plus haut obtenu par sa technique est de 103,6 microgrammes par 24 h. Le taux le plus bas obtenu pour 4 phéochromocytomes est de 452,7 microgrammes par 24 heures.

V - Certains auteurs signalent des chiffres normaux pendant les périodes normotensives, des chiffres élevés pendant les périodes de paroxysmes : ainsi PITKANEN n'obtient que 20 à 30 microgrammes par 24 heures alors que lors d'un accès déclenché par massage lombaire, le chiffre monte à 21 microgrammes pour 700 cc d'urines, soit en extrapolant 300 microgrammes

pour les 24 heures.

THOMSON et TROUNCE rapportent un chiffre normal en période normotensive et un taux à 642 microgrammes/24 heures lors d'accès de faible intensité.

VI - Enfin l'observation de LITCHFIELD et PEART est célèbre parce que les chiffres trouvés au cours d'un phéochromocytome ont été à tous moments normaux.

Sur les 15 malades présentés ici, les dosages ont été faits 10 fois, depuis 1957. Différents laboratoires en sont responsables : le Laboratoire du Service du Professeur DE GENNES, le Laboratoire de la Faculté de Médecine de Paris, dirigé par le Professeur HAZARD, le Laboratoire du Professeur LENEGRE (Dr SEBAOUN), un laboratoire d'ALGER, que nous ne connaissons pas.

Les chiffres sont donc variables d'un cas à l'autre, en fonction de la méthode.

1°) 7 fois, les chiffres sont très au-dessus de la normale, et se situent dans discussion dans la zone phéochromocytome, après un seul dosage.
A ces dosages correspondent :
- 7 tests à la régitine positifs
- 6 images radiologiques indiscutables, 1 image plus douteuse.

Trois dosages ont porté électivement sur l'adrénaline et la nor adrénaline :
- observation n° 5 : adrénaline 340 microgrs; nor adrénaline 250 microgrs.
- observation n° 10 : adrénaline 251 microgrs; nor adrénaline 231 microgr.
- observation n° 11 : adrénaline 80,4 microgr; nor adrénaline 87,6 microgr.

Les taux sont donc en proportion sensiblement égale; nous ne re-

trouvons pas le rapport de 4 signalé ailleurs.

6 de ces malades ont été opérés après lecture du résultat du dosage,

1 malade a été opéré avant communication du résultat du dosage.

2°) Une malade a été opérée sans qu'il ait été jugé utile de demander un dosage des catécholamines, bien que le test à la régitine fût douteux : l'examen clinique, l'image radiologique ont suffi. Au total, deux fois les résultats de la catécholaminurie ne furent pas jugés nécessaires à l'indication opératoire.

3°) Trois malades ont des résultats discutables.

Observation n° 7 : B.. André, 51 ans, opéré en 1958 (lab. DE GENNES) Hypertension paroxystique pure; grande instabilité tensionnelle; épisode de choc et collapsus.

Dosage au moment d'un grand paroxysme : 120 microgrs pour 200 ml d'urines.

Dosage au moment d'un collapsus, après hibernation : 400 microgrs pour 1.000 ml d'urines.

Ces chiffres ne se situent, ni l'un ni l'autre, dans la zone phéochromocytomes.

Dosage en période normotensive après le collapsus : 490 microgrs par 24 heures; chiffre normal, mais la collecte des urines ne s'est pas effectuée sous la responsabilité du laboratoire. Dosages successifs, réalisés sous contrôle directe du laboratoire : 760 microgrammes par 24 heures pour une diurèse de 618 ml; 780 microgrammes par 24 heures pour une diurèse de 480 ml; 720 microgrammes par 24 heures pour une diurèse de 940 ml.

Tous ces chiffres sont dans la zone "ambigüe". Ils n'ont pas été déterminants pour le diagnostic.

Signalons au passage l'intérêt de mentionner le volume de la diurèse par 24 heures : un taux donné de catécholaminurie n'a pas la même signification pour une diurèse basse ou élevée.

Cette observation rejoint celles de PITKANEN et de TROUNCE : en période normotensive, les chiffres ne paraissent pas significatifs.

Observation n° 12 : M... Rosette, 45 ans, opérée en 1961.
Forme permanente instable.

Le dosage est unique; il a été exécuté par un laboratoire que nous ne connaissons pas, dans des conditions de collecte des urines également inconnues.

Le chiffre (méthode de BURNS et FIELS) est de 725 microgrammes; il se situe aussi dans la zone ambigüe.

L'indication opératoire a été portée sur les seuls arguments radiologiques : rétro pneumo péritoine et aortographie. Le teste à la régitine est noté : "douteux". Pourtant, le chiffre relativement élevé de la catécholaminurie, s'il n'a pas été décisif, a poussé à l'indication des examens radiologiques. C'est un fait à mettre au crédit de la méthode.

Observation n° 13. F... Aimée, 51 ans, opéré en 1961. Cette observation a déjà été citée. La malade a subi deux hospitalisations, en 1958 et en 1961.

En 1958, le diagnostic est réfuté :
- le test à la régitine est positif;
- le rétro pneumo péritoine ne montre pas d'ombre anormale;
- pourtant, la catécholaminurie est franchement anormale : 700, 840, 998, 1325 microgrammes par 24 heures.

3 chiffres discutables, mais un chiffre nettement anormal.

Deux arguments ont pesé contre une indication opératoire :
- forme particulière de l'hypertension avec chute pure en orthostatisme;
- examen radiologique négatif.

Le chiffre de 1325 microgrs/24 h ne fut pas suffisamment pris en considération.

En Juillet 1959, les troubles continuent d'évoluer : un essai biologique sur le chat montre 240 microgrs de nor adrénaline, ce qui est anormal. La encore le dosage n'est pas pris en considération.

En 1961, on reprend l'ensemble des examens :
- le chiffre des catécholamines urinaires n'est pas très élevé, toujours dans la zone ambigüe : 795 microgrs/24 heures.

L'argument décisif est d'ordre radiologique : une ombre para vertébrale se dessine. L'erreur commise est une leçon : il faudra être plus confiant ou tout au moins plus persévérant dans les dosages. Il aurait fallu confirmer le premier résultat positif par une autre série.

Cette observation fait ressortir l'intérêt de la catécholaminurie tout autant que ses difficultés.

D'autre part, 3 malades ont été explorés malgré une catécholaminurie normale :

M. L... Lucien, 44 ans, opéré en 1958.
Hypertension paroxystique pure, avec accès dramatiques typiques.
Poussées tensionnelles à 21/11.
Test à la régitine douteux.
Rétro pneumo péritoine : image discutable à gauche.
Catécholamines : 420 microgrs/24 h (DE GENNES-BAILLET) (chiffre normal)

Une exploration complète de la cavité abdominale est négative.
L'évolution ultérieure vers la régression des signes confirme.

Mme L... Elise, 43 ans, opérée en 1957.
Hypertension permanente instable/
Image discutable à gauche.
Catécholamines : adrénaline 45 microsgrs/ 24 heures
nor adrénaline : 150 microgrs/ 24 heures,
chiffre considéré par le laboratoire comme chiffre d'hypertension, mais pas de phéochromocytome.

Exploration par lombotomie gauche : il n'existait pas de tumeur à gauche. Spanchnicectomie.

M. L... Fernand, 52 ans, opéré en 1959.
Accès de tachycardie paroxystiques; au cours d'un de ces accès, tension artérielle à 29 ?
Test à la régitine positif à TOURS. Refait dans le Service : nullement probant.
Catécholamines : normales.
Opacité surrénale gauche discutable, sans limites nettes.

Lombotomie gauche : pas de tumeur.

Voici donc trois erreurs d'indication opératoire, où pourtant le taux des catécholamines urinaires normal aurait dû faire réfuter le diagnostic. Ces trois cas datent des débuts de cette méthode. De telles erreurs ne se sont pas reproduites depuis 3 ans.

Pour résumer cette analyse :

- 13 dosages ont été effectués, contrôlés par une exploration chirurgicale : - 7 examens indiscutablement positifs, dès le premier dosage, 7 phéochromocytomes confirmés
  - 1 dosage positif mais mal interprété : il s'agissait d'un phéochromocytome;
  - 2 dosages douteux, dont l'un a déclenché des examens radiologiques;

Pas de dosage normal lorsqu'il existe une tumeur.

Sur trois explorations blanches, pas de dosage positif lorsqu'il n'existe pas de tumeur.

La valeur diagnostique de la catécholaminurie est donc certaine. Dans les cas douteux, la multiplication des dosages permet d'arriver à des résultats solides. Pourtant, il ne faut pas ignorer les difficultés pratiques.

4) Les difficultés pratiques

a) Le malade doit subir une hospitalisation pour la collecte des urines. Comme nous l'avons vu, les chiffres obtenus sur des malades ou des sujets ambulatoires sont trop forts, et peuvent atteindre la zone phéochromocytome.

b) La collecte des urines doit se faire dans des conditions rigoureuses. Les sources d'erreurs sont parfois dûes à une négligence insignifiante.

- Toutes les urines des 24 heures doivent être recueillies : qu'il manque un échantillon et le dosage n'a plus de valeur.
- Les urines fraîchement émises doivent être acidifiées à pH 4 par 10 cc d'acide chlorhydrique ou d'acide sulfurique.

C'est pourquoi, il faut accepter avec prudence les résultats donnés sur des urines "expédiées" d'une localité à l'autre.

c) Il faut s'assurer de l'absence d'insuffisance rénale, tenir compte d'une neurotonie, supprimer toute médication adrénalolytique 24 heures à l'avance.

d) Répéter les dosages chaque fois que les conditions rigoureuses ne sont pas assurées.

Dans l'ensemble, il ne faut pas croire que l'examen simple, sûr, est trouvé. Il n'y a pas en matière de diagnostic de phéochromocytome de technique simple, immédiate.

5) Diagnostic de localisation et catécholamines

Les auteurs anglo-saxons, terriblement pusillanimes sur l'utilisation des examens radiologiques, spéculent sur le résultat des dosages des catécholamines pour établir un diagnostic de localisation.

1°) Tumeurs aberrantes et tumeurs localisées sur les surrénales.

VON EULER, se fondant sur 35 phéochromocytomes, a pensé pouvoir tirer des déductions d'après la sécrétion élective de nor adrénaline ou d'adrénaline.

Il remarque en effet :

- un médullo surrénalome sécrétant à la fois de la nor adrénaline et de l'adrénaline est certainement situé sur les surrénales;
- un phéochromocytome sécrétant de la nor adrénaline de façon prépondérante est ectopique.

L'analyse du tableau publié par cet auteur montre par exemple, pour une tumeur thoracique : 1.400 microgrs de nor adrénaline/24 heures pour 1,5 à 9 microgrs d'adrénaline.

Pour une tumeur située sur une surrénale, les deux substances sont sensiblement en proportion égale.

Pour les tumeurs situées "près de la surrénale", les proportions sont très variables :

- 1 fois, pour une tumeur adhérente à la surrénale gauche : noradréna-line, 1.010 à 1.200 microgrs/24 heures;
- ailleurs, on rencontre des chiffres sensiblement égaux pour les deux substances.

En 1960, CROUT et SJOERDSMANN ont repris ce problème, et concluent;

- s'il existe une prédominance nette de l'adrénaline urinaire, la tumeur est presque certainement située sur une surrénale ou adjacente à une surrénale.
- si l'urine contient de la nor adrénaline en forte proportion (moins de 10 % d'adrénaline), la tumeur sera située sur une zone voisine de la surrénale pour 2/3 des cas, et loin des surrénales dans 1/3 des cas.

Ces conclusions reposent sur 75 cas colligés et 18 cas personnels.

DAHL IVERSEN analyse 12 cas personnels :

- 10 tumeurs sont situées sur les surrénales, l'adrénaline est dans des propostions allant de 10 à 71 %.
- 1 tumeur est ectopique, la proportion d'adrénaline est inférieure à 5 %.

Nous ne pouvons pas verser à ce débat de conclusions personnelles. A vrai dire, il n'est pas accordé grande valeur aux possibilités de localisation par les catécholamines.

2°) Cathétérisme cave et localisation de la tumeur par dosages étagés.

Cette méthode de localisation d'une tumeur a encore été mise à l'honneur par VON EULER.

Un cathéter de type cardiaque est introduit dans une saphène et

monté dans la veine cave inférieure; des échantillons de sang sont prélevés à des niveaux différents. Le sang veineux de la veine cave doit avoir une teneur suffisante en catécholamines, le sang se dilue très vite en aval; toutefois, une différence nette entre l'amont et l'aval peut être significative.

Enfin, si le sommet du cathéter peut être introduit dans une veine rénale, le diagnostic de côté peut être envisagé.

VON EULER a employé trois fois cette technique : elle lui a permis de localiser une tumeur thoracique par la richesse en catécholamines du sang cave supérieur; de la même manière une tumeur sous jacente à la veine rénale a été mise en évidence. Enfin des métastases thoraciques ont pu être prouvées quant à leur valeur fonctionnelle par une richesse conjuguée du sang cave inférieur et supérieur.

CROUT et SJOERDSMANN en précisent les indications :
- lorsqu'une exploration de la cavité abdominale ayant été négative, les signes continuent d'évoluer;
- lorsqu'une tumeur extra abdominale est reconnue, qui peut être un phéochromocytome;
- lorsque l'état général du malade est tel que toute agression est nocive.

Bien qu'il n'ait pas été donné d'utiliser cette technique, sur ces 15 malades, nous pensons qu'elle offre des possibilités, dans ces cas précis.

6) Catécholamines et dépistage

Il a été envisagé et mis en application de faire un dosage systématique des catécholamines au cours des hypertensions permanentes. Les dossiers de sujets ayant à subir un SMITHWICK adressés à l'hôpital

BROUSSAIS comportent généralement un tel examen. Jusqu'à présent, le dosage des catécholamines, à lui seul, n'a pas conduit à la découverte d'un phéochromocytome, dans cette série.

On ne peut envisager de tester toutes les hypertensions essentielles, mais les indications regroupées par KVALE d'une part, HUME d'autre part, et tirées de nos propres constatations peuvent être formulées de la façon suivante :

1 - une hypertension essentielle comportant dans son évolution des accidents critiques de quelque nature que ce soit
2 - une hypertension du sujet jeune
3 - une hypertension rapidement évolutive, avec un fond d'oeil d'emblée au stade II ou III ou IV
4 - une hypertension avec hyperglycémie ou diabète, chez un sujet de 30 à 50 ans, surtout s'il existe en outre une augmentation du métabolisme de base
5 - une augmentation du métabolisme de base avec un cholestérol sanguin normal
6 - une hypertension sans maladie rénale, sans coarctation : essentiellement chez un enfant
7 - une hypertension avec hypotension posturale, des phénomènes vasomoteurs
8 - une tumeur médullo surrénale déjà opérée chez un parent
9 - un phéochromocytome déjà opéré sur le sujet
10 - l'existence d'une neurofibromatose associée
11 - une hypertension avec amaigrissement récent, ou une absence de prise de poids chez un sujet maigre
12 - pendant une grossesse, une hypertension du 1er trimestre, des céphalées, des vomissements, pendant le dernier trimestre
13 - une hypertension qui répond paradoxalement aux ganglioplégiques, ou qui subit une poussée évolutive lors d'une anesthésie.

C'est ainsi que KVALE, ROTH et PRIESTLEY recensent 74.300 hypertensions depuis 1943, à la Mayo Clinic. 5.047 sujets ont été testés. 47 phéochromocytomes ont été découverts.

Comme tests de dépistage, rappelons l'intérêt des dosages du V.M.A. proposés par GIRLOW et les essais biologiques d'urine brute sur l'animal proposés par HERMANN, MOULTON.

7) Dosage des catécholamines après exérèse de la tumeur

Les dosages sont intéressants pour plusieurs motifs :

a) dans la période post opératoire immédiate ils permettent :

de découvrir une tumeur laissée en place et inversement de faire la preuve que toutes les tumeurs ont été enlevées.

b) à distance, et surtout lorsqu'il persiste une hypertension résiduelle, ils permettent :

de dépister une métastase
ou une récidive
ou d'éliminer ces éventualités.

Dans plusieurs des cas présentés ici ces dosages ont été exécutés.

1°) en post opératoire :

la chute des catécholamines est souvent spectaculaire, rapide; elle se produit dans les premiers jours post-opératoires, parfois en dépit d'un traitement par la néo-synéphrine ou la nor adrénaline.

Voici quelques résultats :

Mme F... Aimée :

pré-opératoire : 780 microgrs
post-opératoire : 35 microgrs, 3 jours après.

B... André:

pré-opératoire : 760 microgrs/24 heures

post-opératoires : 1er jour post-opératoire : 720 microgrs/24h
2ème jour post-opératoire : 234 microgrs
sous traitement par néo synéphrine
3ème jour post-opératoire : 580 microgrs
4ème jour post-opératoire : 470 microgrs

CH... Renelle :

pré-opératoire : 1.600 microgrs/24 heures

post-opératoire :

le jour de l'intervention après 5 h de diurèse : 108 microgrammes pour 200 ml d'urines

le 1er jour post-opératoire : 300 microgrs

le 2ème jour post-opératoire : 350 microgrs

le 3ème jour post-opératoire : 180 microgrs

le 8ème jour post-opératoire : 200 microgrs.

B... Jacques :

pré-opératoire : 3.000 microgrs/24 heures

post-opératoire : 1er jour post-opératoire : 675 microgrs
2ème jour post-opératoire : 280 à 350 microgrs.

Ces chiffres montrent qu'il ne restait pas de tumeur chromaffine laissée en place. Ils indiquent que le taux des catécholamines revient à la normale. Il ne s'effondre pas. C'est une donnée intéressante et que nous reprendrons à la discussion du choc post-opératoire.

2°) A distance : il a été jugé nécessaire de demander deux fois un dosage des catécholamines sur deux hypertensions résiduelles : les deux chiffres normaux ont permis d'éliminer une récidive.

o
o o

L E D I A G N O S T I C R A D I O L O G I Q U E

Pour l'équipe du Pr Agrégé DUBOST, l'examen radiologique est indispensable. Cette opinion s'oppose à celles des auteurs nord américains qui semblent avoir renoncé à tout diagnostic de localisation.

L'examen de base est le rétro pneumo péritoine.

Le rétro pneumo péritoine, imaginé par RUIS RIVA en 1947-48, a été introduit en France par J.P. MAY et DE GENNES. Les auteurs français lui prédisaient un bel avenir : il a tenu ses promesses. Depuis quelques années l'aortographie gagne du terrain dans le diagnostic des tumeurs rétro péritonéales. Ici encore la timidité des américains est remarquable.

1 - LE RETRO PNEUMO PERITOINE

La technique en a été décrite par DE GENNES, J.P. MAY, SIMON, dans la Presse Médicale en 1950.

Insistons sur l'importance des tomographies. Les coupes tomographiques après décollement de l'espace rétro péritonéal par l'air ou l'oxygène sont absolument indispensables : elles font partie de la méthode. Récemment, HERMANN, BLONDET et MALLET GUY ont publié de beaux documents obtenus par tomographie axiale associée à la stratigraphie frontale.

L'expérience de DUBOST et collaborateurs dépasse le cadre des phéochromocytomes; en effet :

- les 15 médullo surrénalomes opérés ont subi cet examen
- 10 malades pour lesquels l'exploration chirurgicale fut négative ont également été examinés de cette façon
- 15 tumeurs cortico surrénales opérés par la même équipe portent à 40 le nombre de documents radiographiques, pour tumeurs

a) L'image du phéochromocytome doit être indiscutable : c'est une opacité homogène, à contours réguliers, parfaitement ronde. Elle peut être unie, circulaire ou bilobée (en haltère). L'air sépare généralement bien la tumeur des organes voisins. Elle n'est pas visible sur toutes les coupes. Le siège de la tumeur est habituellement sus rénale interne. Un siège plus bas situé ou plus interne encore est possible, mais il faut se méfier d'une image ronde sus rénale externe, à gauche en particulier donnée par la rate.

L'opacité n'est pas toujours évidente : un certain exercice de l'oeil est nécessaire. Il faut la rechercher au négatoscope ou parfois en inclinant le cliché; mais il faut prendre garde à un excès d'imagination.

C'est un examen radiologique difficile : les clichés ne sont pas toujours réussis : l'interprétation devient alors difficile voire dangereuse. Ce n'est pas un examen que l'on peut répéter sans raison valable.

A une époque où seul le test à la régitine consolidait un diagnostic clinique, la répétition de l'examen était une décision embarrassante à prendre. Aujourd'hui le dosage des catécholamines permet plus de persévérance. En effet, le rétro pneumo péritoine n'est pas toujours anodin, et particulièrement en cas de phéochromocytome : des morts subites, des accidents de collapsus ont été signalés. C'est pourquoi les Américains y renoncent. Pour notre part, nous ne déplorons pas d'accident. De toute façon, c'est une épreuve parfois désagréable pour le malade.

b) Les fausses images de phéochromocytome sont nombreuses. 10 fois elles ont conduit l'équipe de BROUSSAIS à une intervention blanche. Dans ces cas, les comptes rendus notés sur les observations sont vagues, les termes de : "image suspecte", "grosse surrénale", "tumeur possible", reviennent toujours.

Le nombre de ces fausses images rondes est diminué avec l'habitude, ainsi que le soulignent J.P. MAY et HELIE. Les images trompeuses analysées par ces auteurs sont :
- à gauche, le pôle supérieur de l'estomac, le double contour splénique,
- à droite, la vésicule, une languette hépatique
- des deux côtés, une lobulation ou une bascule rénale.

c) Il est possible également de commettre des erreurs en moins :
- sur 15 phéochromocytomes, il fut commis une erreur en moins : une première série de clichés n'a pas montré d'opacité anormale; au contraire, deux surrénales d'aspect sain. Une seconde série de clichés montre une opacité ronde collée contre le rachis, dont on ne voit bien que le bord externe.

Cette erreur est à mettre sur le compte
- de la petite taille de la tumeur lors du 1er examen. En reprenant la première série, on aperçoit un petit coup d'ongle qui déborde le rachis; il s'accentue visiblement sur la seconde série. La qualité des premiers clichés n'est pas en cause.
- du siège ectopique de la tumeur rétro cave, qui laisse la surrénale normale.

d) Nous avons comparé les images obtenues en cas de phéochromocytomes et dans les autres tumeurs surrénales :
- les images sont infiniment plus distinctes dans les phéochromocytomes que dans les adénomes de CUSHING. Il faut y voir ici, les obstacles

créés par l'obésité du malade, par l'infiltration graisseuse péri-surrénalienne : l'image décolle moins bien.
- les images des tumeurs adréno-génitales sont habituellement visibles : elles sont plus volumineuses, moins parfaitement rondes, leurs contours sont quelque peu lobulés, ou se perdent sur un segment.
- les images du syndrôme de CONN nous paraissent, d'après la courte expérience que nous en avons (2 cas), difficiles à voir : il s'agit de petites tumeurs.

e) Il est classique de dire que le décollement imparfait est un signe de malignité. Cette affirmation nous paraît être pure spéculation.

Au total :
- les erreurs en plus sont plus à craindre que les erreurs en moins : on ne peut espérer éliminer ces erreurs que par

la perfection technique,

l'exercice de la lecture des clichés : c'est un obstacle réel. En effet, c'est un examen relativement rare. L'iconographie que l'on peut se procurer dans les publications, les traités, rend imparfaitement compte des détails : la reproduction de ces clichés n'est pas satisfaisante.

- les erreurs en moins sont surtout fonction de la taille de la tumeur, et de son siège ectopique.

2 - L'AORTOGRAPHIE

L'aortographie est discutée dans son opportunité. Ici encore on rencontre l'opposition des auteurs anglo-saxons. EVANS lui reproche de ne pas donner d'images surrénaliennes probantes et d'être dangereuse. HOWARD L. STEINBACH et D.R. SMITH formulent une opinion voisine. Des auteurs expérimentés comme CAHILL, KVALE ne l'utilisent pas.

En 1951, OECONOMOS publiait un document intéressant : il préconisait l'association rétro pneumo péritoine et aortographie. Dans cette série, 3 malades ont subi une aortographie. Les documents obtenus sont excellents. L'image tumorale y est évidente, indiscutable.

Une fois, cette aortographie a fait prévoir des difficultés opératoires en situant la tumeur au droit du pédicule rénal, en révélant sa riche vascularisation. Il n'y a pas eu d'accidents.

3 - L'UROGRAPHIE

Utilisée isolément, l'urographie est rarement probante. Elle montre un rein abaissé.

Associée au rétro pneumo péritoine, elle permet de mieux distinguer les images pathologiques.

VALEUR DU DIAGNOSTIC RADIOLOGIQUE

L'examen radiologique a un double intérêt :

1°) Depuis 1950, le diagnostic de tumeur rétro péritonéale repose essentiellement sur lui.

Dans l'esprit des auteurs français en général, du Pr Agrégé DUBOST et collaborateurs en particulier, l'indication opératoire ne se conçoit pas sans un document radiologique. Cette attitude se comprend en retraçant le cheminement des conceptions.

En 1950, à l'hôpital BROUSSAIS, MAY et DE GENNES introduisent et mettent au point une nouvelle technique d'exploration. Les premiers opérés bénéficient de la méthode; pour étayer un diagnostic difficile, il n'existe alors que le test à la régitine dont les résultats sont encore à l'étude.

Jusqu'en 1957, l'expérience acquise sur le rétro pneumo péritoine, le perfectionnement de la technique affermissent les indications. A partir de 1957, le dosage des catécholamines fait son apparition : c'est, en France, une méthode nouvelle qui s'ajoute à des moyens éprouvés.

En 1962, la valeur du dosage des catécholamines s'affirme : l'opinion des publications étrangères et les résultats personnels se rejoignent. Néanmoins, l'observation radiologique porte sur 12 ans, avec plus de 60 examens (en comptant les CUSHING hyperplasiques). Un tel acquit ne peut être abandonné.

2°) D'ailleurs, le diagnostic radiologique a un autre intérêt : il permet la localisation de la tumeur. C'est une donnée fondamentale à qui veut choisir la voie d'abord. C'est un problème que nous allons discuter dans les pages qui suivent.

Les nord-américains n'ont pas suivi cette évolution. Semblable divergence s'observe ailleurs : la radiologie per opératoire des voies biliaires, l'urographie intraveineuse, aussi bien que le rétro pneumo péritoine sont plus solidement établis en France qu'au Etats-Unis. C'est un avantage indéniable qu'il fallait remarquer.

o
o o

T R A I T E M E N T

Longtemps l'exérèse de ces tumeurs s'est heurtée aux problèmes difficiles de la réanimation. Avant que nous ne disposions des drogues pressives, la mortalité post-opératoire gravitait autour de 20 à 25 %, diagnostic connu, et 50 % diagnostic ignoré.

Actuellement, l'utilisation de ces médicaments a permis de maîtriser presque complètement la période opératoire et post opératoire; il n'en reste pas moins que le maniement de ces produits reste délicat.

TECHNIQUE OPERATOIRE

Le problème technique est avant tout dominé par celui de la voie d'abord. Les voies d'abord des surrénales sont nombreuses. Nous ne les reprendrons pas : il suffit de se reporter à l'excellent ouvrage de FONTAINE consacré à ce sujet.

Nous discuterons essentiellement deux approches :
- la voie antérieure transpéritonéale,
- la voie latérale, lombaire, extra péritonéale.

L'expérience présentement rapportée se fonde exclusivement sur ces deux incisions.

1°) La lombotomie

Elle n'offre rien de particulier. C'est une lombotomie passant par la 12ème ou 11ème côte et réséquant une partie de celle-là.

Il faut, pour explorer convenablement la région, ouvrir la loge rénale, voir le rein, pouvoir palper le pédicule rénal, la veine cave

inférieure à droite.

L'exérèse est habituellement facile : le clivage se fait agréablement, la tumeur se pédiculise bien sur la veine capsulaire moyenne, dont la ligature comme dans toute chirurgie surrénale est un moment délicat et dangereux. Dans presque tous les cas, la surrénale s'étale sur la tumeur : elle fut enlevée chaque fois.

Quelques difficultés ou incidents sont possibles :
- l'ouverture pleurale est possible elle n'est pas sérieuse à condition de s'en apercevoir; elle peut produire une anoxémie se révélant pas une poussée hypertensive. On laissera un drain pleural.

Trois exérèses furent plus difficiles :
- une très volumineuse tumeur entraîna des manipulations et une ouverture pleurale;
- une tumeur rétrocave fut laborieuse à extérioriser : mais la lombotomie était certainement la meilleure voie;
- une tumeur adhérait à la veine cave qui fut blessée : il fallut laisser une languette tumorale contre ce vaisseau. La vue sur la veine cave n'était pas très satisfaisante. Un abord antérieur eût peut-être été plus confortable.

Dans l'ensemble, la voie lombaire est agréable. Elle permet de contrôler la veine cave de façon satisfaisante. On lui reprochera la ligature dernière de la veine surrénale, théoriquement néfaste; pratiquement sans grande importance, car en contre partie, l'accès sur la tumeur se fait rapidement, sans manoeuvres de décollements.

2°) La voie antérieure transpéritonéale

Couramment utilisée aux Etats-Unis, la voie antérieure a été préconisée en France par DUBOST, BLONDEAU et PIWNICA en 1956 pour la

chirurgie des surrénales.

L'incision est médiane sus ombilicale débordant en bas largement; les américains préconisent en général une incision transversale.

Pour aborder la surrénale droite, il faut décrocher l'angle droit, décoller le duodéno pancréas et le récliner vers la ligne médiane, ouvrir enfin le péritoine pariétal postérieur. La surrénale apparaît entre le foie en haut qu'il faut relever sous un écarteur, le rein en bas, le bloc duodéno pancréatique en dedans; la veine cave inférieure apparaît en dedans. C'est un organe profond, cerné, le travail se fait assez à l'étroit.

Pour aborder la surrénale gauche, il faut passer à travers le petit épiploon ou à travers le ligament gastro colique. L'estomac étant récliné en haut et à droite, on incise le péritoine pariétal postérieur au pôle supérieur du rein. La surrénale apparaît entre la rate en haut et à gauche, l'estomac à droite, la queue du pancréas en bas : souvent elle recouvre la glande; il faut alors passer soit au-dessus, soit au-dessous.

La voie antérieure donne un accès immédiat sur la veine capsulaire moyenne et permet de la contrôler d'emblée. Dans l'ensemble, les exérèses n'ont pas présenté de difficultés particulières : les sujets porteurs de phéochromocytomes s'y prêtent : ce ne sont pas des obèses, comme dans le CUSHING.

Dans cette série, une volumineuse tumeur enveloppant le pédicule rénal a présenté quelques difficultés.

3°) Les indications respectives des deux voies

Les américains font état d'un impératif de la chirurgie du

phéochromocytome : l'exploration systématique de la cavité abdominale, des zones paravasculaires, des aires surrénales, des deux côtés. En effet, 10 % des tumeurs sont bilatérales; 5 à 10 % sont ectopiques. Dès l'instant où cette règle est admise, la seule voie logique est la voie antérieure transpéritonéale; il est inutile de localiser pré opératoirement la tumeur par un examen radiologique qui ajoute un risque. Cette attitude est notamment défendue par KVALE et CAHILL, et derrière eux, par de nombreux observateurs isolés qui les suivent.

Dans cette série, la voie antérieure transabdominale fut utilisée 7 fois.
Entre 1951 et 1955 : 4 tumeurs opérées par voie lombaire.
Entre 1955 et 1960 : 7 tumeurs opérées toutes par voie médiane.
Entre 1960 et 1962 : 4 tumeurs opérées, toutes par voie lombaire.
Toutes ces interventions concernent des tumeurs repérées pré opératoirement par le rétro pneumo péritoine.

La voie antérieure paraît donc délaissée chaque fois que la tumeur est repérée avant l'intervention.

Par contre, toutes les tumeurs dont le diagnostic de localisation n'était pas certain sont explorées par voie antérieure. Que faut-il en conclure ?

1°) L'abord antérieur transpéritonéal, sans repérage préalable, à la manière des américains, ne nous paraît pas souhaitable : ouvrir une cavité abdominale pour y chercher, "quelque part derrière le péritoine", une tumeur qui risque de ne pas dépasser la taille d'une noix, ne paraît pas très logique. Cela ne correspond pas aux conceptions habituelles : "n'opérer que sur un maximum de précisions."

2°) Par contre, la voie antérieure est utile chaque fois que le diagnostic radiologique est en défaut. Les indications de cette laparotomie exploratrice sont d'ailleurs plus solidement établies aujourd'hui, grâce à

la catécholaminurie. Mais pour être valable, l'exploration doit être complète, au prix de décollements, d'effractions de méso. Il faut en effet dénuder les deux régions surrénales. C'est pourquoi nous défendons la laparotomie exploratrice de nécessité, et nous combattons la laparotomie de principe, à l'aveugle.

3°) La voie antérieure est parfaitement défendable pour l'exérèse d'une tumeur préalablement localisée. La voie lombaire a été préférée dans les 4 derniers cas. Ce n'est pas une attitude systématique. La voie antérieure offre toujours la ressource d'explorer le côté opposé ou les zones paravasculaires pour le cas où on aurait un doute (courbe tensionnelle anormale, par exemple).

Par conséquent :

- pas d'exploration antérieure aveugle;
- la voie antérieure est précieuse lorsque le diagnostic radiologique fait défaut;
- dans les cas où la tumeur est localisée, DUBOST et collaborateurs trouvent plus commode la voie lombaire, mais ils n'en font pas une doctrine.

REANIMATION

Toutes les difficultés de cette chirurgie viennent de la réanimation per et post opératoire. Malgré les progrès, la réanimation est difficile à conduire. L'organisation du Service de Garde est primordial. L'accumulation des détails facilite l'exécution des prescriptions; mais à tout moment, il faut se tenir prêt à faire face à un renversement de situation.

Sur 15 opérés, on ne déplore qu'un décès post-opératoire par collapsus, à une époque où nous ne disposions pas des drogues pressives (1951). La mortalité opératoire est actuellement chiffrée à 8 à 10 % : ce chiffre nous paraît fort.

PRINCIPES DE LA REANIMATION

1) Avant l'exérèse de la tumeur - La grande instabilité tensionnelle est un obstacle majeur.

a) dans les jours précèdant l'intervention, il faut naturellement assurer le repos, dans le calme, administrer des sédatifs. Pourtant, il faut éviter la régitine : cette drogue est à même de déclencher un collapsus et d'entretenir un état d'instabilité.

b) Le moment de l'intervention : le danger majeur, avant l'exérèse, est la violente poussée tensionnelle susceptible d'entraîner un oedème pulmonaire sur la table, et d'autant plus redoutable que le sujet est plus âgé et que son ventricule gauche a souffert .

Dès l'induction, il se produit un flèche hypertensive; une intubation sous induction trop légère n'est pas souhaitable. Tous les gestes, toutes les manipulations doivent être doux. La tumeur doit être dégagée avec précaution.

Du côté de l'anesthésiste, l'hypooxygénation, l'hypercapnie peuvent déclencher une poussée hypertensive. Le moyen habituel, pour combattre ces poussées dangereuses, est l'emploi de la régitine, administrée par voie veineuse. Nous ne sommes pas favorables à cette drogue. Son action peut continuer à se faire sentir après l'exérèse de la tumeur; l'action des presseurs est annulée.

Certaines poussées ne peuvent être maîtrisées autrement : il faut fractionner les doses, et les réduire autant que possible.

2) Après l'exérèse de la tumeur - Dès que la circulation tumorale est interrompue, un collapsus sévère risque de se produire qui peut être mortel. Le choc post-opératoire s'étend sur plusieurs jours, période critique classique. Nous voulons insister sur ce choc post-opératoire dont la pathogénie est discutée : le problème est d'importance pour la réalisation pratique de la réanimation.

Voici l'opinion classique sur ce choc : le tonus vasculaire est sous la dépendance du sympathique par l'intermédiaire d'un médiateur chimique, la nor adrénaline. On admet que le choc est dû à une chute soudaine du taux d'hormone, à un moment où les vaisseaux ne répondent pas normalement au médiateur. Le choc n'est pas déterminé par un effondrement de la sécrétion, mais par une inhibition du récepteur : la réponse vasculaire ne se produit que pour des doses élevées d'hormones.

En effet, les dosages post-opératoires de la catécholaminurie, comme nous l'avons vu, ne montrent pas un effondrement de la sécrétion, mais une normalisation; au bout de 5-6 jours post-opératoires, alors que la tension artérielle se stabilise, le taux des hormones n'est pas "remonté".

HARDY, Mc PHAC et CALLAGER, se fondant également sur des dosages post-opératoires, défendent cette conception. L'emploi de la nor adrénaline, de la néo synéphrine, se trouvent ainsi théoriquement justifiés.

La mise en application est difficile :
- il faut étaler les doses par une perfusion continue 24 heures sur 24. Le débit doit être constamment rectifié ; mais on ne peut exagérément l'augmenter sous peine de voir se produire une surcharge liquidienne; on doit donc parfois accroître la concentration de presseurs : on fait apparaître un risque veineux et de gangrène cutané.
- L'arrêt du traitement est un moment délicat; tout se passe comme si la nor adrénaline entretenait à son tour une instabilité tensionnelle. On a donc tout intérêt à en limiter l'emploi.

Une autre conception du choc post-opératoire se développe depuis quelques années, qui permet d'envisager le traitement sous un autre angle.

L'étude expérimentale de SCHMUTZER, RASCHKE, MALONEY mérite d'être rapportée : ces auteurs étudient les effets d'une perfusion de

nor adrénaline lévogyre sur 34 chiens anesthésiés.

1) Après cessation brutale de la drogue, on constate un effet hypotenseur, ce qui confirme l'opinion clinique classique.

2) L'administration intra-veineuse de 4 microgrs/kg/minute pendant 100 minutes sur 8 chiens produit une baisse du volume plasmatique de 26,8 %.

3) Le choc consécutif à l'arrêt des presseurs peut être prévenu par une perfusion massive de sang frais ou de dextran à 15 %.

Ces faits suggèrent que le choc post-opératoire du phéochromocytome pourrait être lié à une hypovolémie et non à une inhibition des récepteurs.

L'étude clinique de BRUNJES, JOHN, CRANE, paraît plus démonstrative encore. Sur 3 sujets porteurs de phéochromocytomes, ces auteurs mesurent, avant l'intervention, le volume sanguin global, le volume plasmatique, le rapport de l'hématocrite veineux à l'hématocrite global. Ces mesures font ressortir l'existence d'une baisse du volume sanguin total au cours de l'évolution d'un phéochromocytome. L'imprégnation de l'organisme en hormones pressives entretiendrait un état de choc chronique potentiel masqué par la vaso constriction entretenue par la nor adrénaline. L'exérèse de la tumeur démasque le choc en faisant cesser brutalement l'hypervaso constriction.

Le problème du choc post-opératoire est donc celui d'une hypovolémie et non celui d'une hyposensibilité des récepteurs. L'hypothèse est séduisante.

Elle explique les observations de phéochromocytomes révélés par un tableau de collapsus pseudo addisonnien. Surtout, elle ouvre la voie à une méthode neuve de réanimation post-opératoire.

En effet, dans cette perspective, l'administration de drogues

pressives n'est plus l'essentiel. L'essentiel, c'est l'administration des liquides de remplacement à grosses molécules : sang, plasma, dextran. La nor adrénaline est un médicament adjuvant, destiné à maîtriser les moments les plus critiques. BRUNJES, JOHN et CRANE appliquent largement ce principe sur deux opérés :

- un malade reçoit un litre de sang pré opératoirement; puis un litre per opératoirement pour contrôler les pertes sanguines. Les vaso-presseurs ont pu être cessés 9 heures après l'intervention;
- un second malade reçoit 3 litres de sang per opératoirement pour une perte sanguine de 1,5 litre. Aucun vaso presseur n'a été nécessaire ni pendant ni après l'intervention.

Depuis plusieurs années déjà, DUBOST, BLONDEAU, PIWNICA, PASSELEQ appliquent empiriquement une technique de réanimation comparable. En 1951, on ne disposait ni de la néo synéphrine, ni de la nor adrénaline; un choc opératoire important fut maîtrisé en passant rapidement 900 gr de sang. Episodiquement, le sang, le plasma furent utilisés ensuite, en complément des médications pressives. Puis il fut érigé en principe de surcompenser les malades per opératoirement par 300 grs de sang. En post-opératoire, plusieurs moments critiques furent surmontés grâce à l'emploi conjugué des solutions à grosses molécules et des vaso presseurs. Par tâtonnements, ces essais se sont imposés en méthode.

Les travaux de SCHUMUTZER d'une part, de BRUNJES d'autre part, fournissent une caution théorique à cette technique empirique. Ils incitent à poursuivre dans cette voie, à perfectionner les modalités d'application.

Toujours dans l'idée de réduire les inconvénients des vaso presserus, DUBOST, BLONDEAU, PIWNICA, PASSELEQ font usage des corticoïdes. Les travaux de FRITZ et LEVINE en 1951, de VOGT, ont montré en effet que la cortisone et dérivés maintenaient l'action de la nor adrénaline et néo synéphrine.

En définitive, la réanimation post-opératoire se fonde sur les trois principes suivants :

1) emploi aussi modéré que possible des vaso presseurs. Il faut toujours commencer par la néo synéphrine et réserver la nor adrénaline pour les grandes difficultés;
2) emploi systématique de la cortisone ou de l'hydrocortisone;
3) emploi systématique du sang et des solutions à grosses molécules.

Comment s'organise en pratique ce traitement ?

MISE EN APPLICATION DE LA REANIMATION

1) La veille de l'intervention : le malade reçoit deux injections intra-musculaires de cortisone de 50 mgrs chacune.
2) Le jour de l'intervention

a) avant le départ pour la salle d'opération :

- 50 mgrs de cortisone intra musculaire
- la prémédication est injectée en même temps, à base de péthidine sans atropine.

b) en salle d'opération :

-l'anesthésie est commencée au penthotal curare et l'intubation est faite;
- puis une veine saphène est dénudée systématiquement; une autre veine est cathétérisée par l'anesthésiste, maintenue disponible;
- plusieurs solutions et produits sont préparés :
  - un flacon de 500 ml de glucosé isotonique avec 50 mgrs d'hémisuccinate d'hydrocrotisone
  - un flacon de sang
  - à portée de main : néosynéphrine prête à être introduite dans le glucosé
    nor adrénaline
    ampoules de régitine, d'arfonad.

L'équipe d'anesthésistes comprend obligatoirement deux personnes dont une est préposée à la prise de la tension artérielle toutes les 5 mn.

Pendant l'intervention, l'anesthésiste veille à une bonne exygénation, une bonne ventilation; suit de près l'éventualité d'une ouverture pleurale.

Le glucosé est mis en route dès le début.

Le sang est ensuite branché : un flacon a passé avant l'exérèse de la tumeur.

Les éventualités possibles :

1° - La poussée hypertensive. Il se produit souvent de petits clochers hypertensifs pour lesquels aucune précaution spéciale n'est prise. Lorsque la poussée hypertensive devient menaçante, sur un sujet âgé porteur d'une hypertrophie ventriculaire gauche :

- s'assurer qu'il n'existe pas d'hypercapnie,
- suroxygéner le malade,
- demander au chirurgien d'interrompre les manoeuvres et attendre un nouveau palier avant de continuer.

Si malgré ces précautions simples, l'hypertension persiste ou s'accroît, force est d'employer la régitine, par demi ou quart d'ampoule, intra veineuse. Dernièrement, une poussée d'hypertension a été maîtrisée par l'arfonad, qui semble moins brutal, plus facilement réversible.

Dans l'ensemble, il ne faut pas précipiter la manoeuvre et utiliser intempestivement ces médicaments.

2 ° - Au cours de la libération tumorale, une blessure vasculaire peut se produire : il faut pouvoir passer le sang à grande vitesse et tâcher de maintenir une surcompensation; modérer les vaso presseurs, dont l'emploi immodéré risque de découvrir un collapsus, une fois l'hémorragie contrôlée.

3° - Après exérèse de la tumeur ou ligature de la veine surrénale, une chute tensionnelle se produit habituellement. Il faut accélérer le sang et la perfusion d'hydrocortisone. Lorsque la tension artérielle arrive au chiffre de 10 pour la maxima, il faut "relancer" par la néo synéphrine:

10, 50, 100 mgrs selon les difficultés. Il est rare, dans de bonnes conditions, d'être obligé d'utiliser la nor adrénaline. Si cette éventualité se produit, une perfusion de glucosé contenant 5 mgrs de nor adrénaline remplace la perfusion de néo synéphrine aussitôt que possible on repasse à la néosynéphrine; de façon à ce que le malade puisse être reconduit en chambre : "sous né-synéphrine" et non "sous lévophed."

4° - Avant que le malade ne quitte la salle d'opération :
- il doit être réveillé sur table;
- la tension artérielle reste à un palier;
- les drains sont vérifiés;
- les perfusions sont contrôlées, un cathéter veineux en particulier.

3) Après l'intervention : retour au lit, un oreiller, oxygénation pendant le réveil. Les prescriptions sont les suivantes :

a) Hydratation de base : 1000 à 1500 ml de glucosé avec du sel et potassium (hydratation classique)
b) Prévoir dans la journée 4 à 800 ml de sang ou plasma, soit 1500 à 2000 ml en tout.
c) Prévoir une solution de maintien de la tension artérielle passée dans une autre veine (habituellement celle de la salle d'opération est continuée). La quantité de liquide de cette solution ne doit pas dépasser 500 à 1000 ml dans les 24 heures, de façon à ce que la réhydratation totale ne dépasse pas 3 litres. Au départ, cette solution contiendra de la néo synéphrine.
d) Prescrire 100 à 200 mgrs de cortisone pour les 24 heures; on peut tout aussi bien introduire 100 mgrs d'hémisuccinate dans la solution de maintien. Les doses de corticoïdes seront dégressives les jours suivants.

Les éléments de surveillance exigés et spécifiés sur une feuille particulière sont les suivants :

a) Au retour de la salle d'opération, surveillance du pouls et de la

tension artérielle toutes les 5 minutes, puis au cours de la journée, tous les 1/4 d'heure : jour et nuit.

b) Prendre la température toutes les 3 heures.

c) Evaluer les éléments d'une sous compensation éventuelle par :

- l'écoulement des drains,
- la pâleur, la température des extrémités, la soif, l'agitation,
- la pression veineuse, le ramplissage des veines périphériques

Tenir compte de la compensation de la salle d'opération et avant d'entreprendre un traitement contre le choc, s'assurer qu'il ne s'agit pas d'une hémorragie interne.

d) Contrôler souvent les trajets veineux, surtout lorsque la nor adrénaline est en cours.

Cette surveillance est souvent assurée par une équipe d'externes; à l'hôpital BROUSSAIS, cette pratique est abandonnée : l'équipe des infirmières est directement supervisée par un réanimateur de garde, sur place, lui-même sous la responsabilité du réanimateur du SERVICE.

Les données de surveillance, les prescriptions exécutées sont portées sur des feuilles spécialement imprimées. Il n'est pas fait usage d'une feuille de température spéciale. Cette pagination n'indique pas de courbes, mais permet d'inscrire plus d'indications.

Le dossier de réanimation comporte deux parties :

- une feuille de prescriptions,
- une feuille d'exécution.

(Ce détail de papeterie a son importance : l'expérience a montré la stupidité des accidents produits par des flottements de transmission, de transcription).

Tant que la tension artérielle n'est pas stabilisée, la surveillance reste rigide. La feuille d'exécution est tenue à jour jusqu'à la

sortie du malade. Lorsque la tension artérielle est stabilisée, le lever est autorisé après contrôle de la tension en position couchée, assise et debout.

Les corticoïdes sont arrêtés deux, trois jours après les presseurs.

Le drain est enlevé au 5ème-6ème jour.

Lorsque la voie transpéritonéale a été employée, il arrive qu'un ballonnement, des vomissements justifient une courte aspiration.

Que peut-il se produire pendant cette période post-opératoire et comment y remédier ?

1°) Lorsque la tension artérielle chute ou tend à chuter (une sous-compensation étant éliminée : hémorragie = sang), il faut mettre en route 400 ml de sang, ajouter de la néo synéphrine et régler le débit de la perfusion de maintien de la tension. Le volume total de cette perfusion ne devant pas dépasser 1.000 ml par 24 heures, le débit ne doit pas être exagérément ouvert; pour maîtriser la chute tensionnelle, il faut accroître la concentration : 10 mgrs au départ, puis 50, puis 100.

2°) Lorsque la tension n'est pas maintenue malgré cela, il faut :
- injecter directement dans une veine 50 mgrs d'humisuccinate d'hydrocortisone,
- augmenter la déclivité du lit,
- assurer une oxygénation,
- remplacer la néo synéphrine par la nor adrénaline.

Lorsque la situation est à ce point, toute l'attention est nécessaire pour équilibrer les vaso presseurs et les solutions à grosses molécules.

Le problème veineux peut devenir aigu : les douleurs, la pâleur sur le trajet de la veine, à la jambe, est indication à changer l'endroit de la perfusion de nor adrénaline. Il est utile dans ces cas de dénuder

la saphène interne au niveau de sa crosse et d'y pousser loin un cathéter.

En général, ces périodes difficiles sont courtes. Dès que la tension se maintient, il faut repasser à la néo synéphrine et continuer les perfusions de sang ou plasma.

3°) Les caps difficiles passés, le chemin inverse est fait : diminution des concentrations de presseurs, puis diminution de débit, puis arrêt. Pendant quelques jours supplémentaires, il peut être utile de continuer les perfusions de sang et d'injecter par voie musculaire, de façon discontinue de petites doses de néo-synéphrine.

Peut-on prévoir le déroulement de la période post-opératoire en fonction de la forme clinique, de la durée d'évolution, du déroulement per opératoire ?

Nous avons retenu 11 dossiers suffisamment complets pour tenter d'en tirer des conclusions :

1) Quatre fois les suites sont difficiles

D'E... André, 39 ans, opéré en 1950
Forme paroxystique pure, évoluant depuis 7 ans.
Intervention : régitine, adrénaline, très instable.
Réanimation post-opératoire : pas de sang, 13 jours d'instabilité tensionnelle.

B... André, 51 ans, opéré en 1958
Forme paroxystique pure, évoluant depuis 6 mois. Catécholamines 780 mg
Préparé à la cortisone.
Intervention : surcompensation + nor adrénaline + néo synéphrine.
Instabilité tensionnelle : 3 jours, mais difficultés : 1350 gr de sang, néo synéphrine, cortisone.

G... Olga, 56 ans, opérée en 1960
Forme paroxystique pure, évoluant depuis 4 ans.
Préparée à la cortisone.
Instabilité tensionnelle, 3 jours.
Période critique le 2ème jour : néo synéphrine + nor adrénaline + 2 litres de grosses molécules.

D... Olivier, 15 ans, opéré en 1961
Forme permanente instable, sans paroxysmes, catécholamines : 1.880 mg
Rétinopathie sévère.
Intervention assez simple.
Instabilité tensionnelle, 2 jours; un jour critique : sang, cortisone, néo synéphrine.

2) Une évolution mortelle post-opératoire

F... Yvonne, évoluant depuis 7 ans, 48 ans, opérée en 1950
Hypertension permanente instable, troubles fonctionnels rénaux.
Pas de préparation à la cortisone.
Relative stabilité per opératoire : pas de presseurs per opératoires.
Collapsus soudain dans la nuit, alors que la tension artérielle paraissait stable.

3) Six fois les suites opératoires sont relativement simples

Ne figure aucune forme paroxystique pure.

Toutes les autres formes sont rencontrée dans ce groupe.

Deux fois la période opératoire est difficile :

- 1 collapsus durant 40 minutes maîtrisé par une perfusion rapide de 900 grammes de sang;
- une forte poussée tensionnelle réclamant de la régitine.

Deux malades n'ont pas reçu de presseurs.

Un malade a reçu, sans nécessité impérieuse, de petites doses de néo-synéphrine en perfusion.

Un malade a été traité 8 heures par les vaso presseurs.

Trois malades ont reçu pendant 3 jours de la néo synéphrine, sans période critique notable.

5 de ces 6 malades ont reçu sang et cortisone.

Le 6ème avait reçu une dose massive de sang pendant l'intervention; un traitement complémentaire n'a pas été nécessaire.

En conclusion :

1) Les suites les plus difficiles sont surtout observées dans les formes paroxystiques pures (3 fois sur 4).
2) Le malade resté le plus longtemps instable n'a reçu ni sang ni cortisone.
3) Le taux de catécholaminurie ne fait pas prévoir la difficulté des suites opératoires :
   - avec une catécholaminurie de 3.000 microgrs par 24 heures, les suites ont été relativement simples;
   - avec un taux de 780 microgrs la réanimation a été mouvementée.
4) Dans les cas d'une réanimation complète et systématiquement menée, par presseurs, sang, cortisone, des difficultés peuvent être rencontrées le 1er ou le 2ème jour; mais dans l'ensemble, la tension artérielle est stabilisée au bout de 2 à 3 jours au maximum.

C'est pourquoi ce type de réanimation nous paraît bénéfique. Il réduit le temps d'instabilité tensionnelle, et dans nombre de cas il n'y a pas de périodes aigües critiques, mais une tendance à l'instabilité facile à corriger.

Il permet plus de souplesse, plus de sécurité. Mais il n'a pas supprimé l'impératif d'une surveillance étroite. Ce qui allège la tâche du réanimateur, c'est précisément une organisation éprouvée de cette surveillance.

o
o o

R E S U L T A T S E L O I G N E S
D U T R A I T E M E N T C H I R U R G I C A L

L'intervention libère les malades de leurs troubles fonctionnels dès le lendemain de l'intervention. Elle fait toujours disparaître l'instabilité tensionnelle dès la période post-opératoire passée. Elle guérit en quelques mois les troubles oculaires avancés. Mais elle laisse persister une hypertension qui continue à évoluer pour son propre compte.

Nous avons revu les malades opérés antérieurement à l'année 1961 : 10 sur 11.

PREMIER GROUPE : malades guéris, normotendus, sans séquelles vasculaires: CINQ CAS.

Ils se répartissent en

1) deux formes paroxystiques pures, sans hypertension entre les paroxysmes
   - l'une évoluait depuis 6 ans chez un sujet de 37 ans; le recul est de 6 ans;
   - l'autre évoluait depuis 1 ans chez un homme de 51 ans; le recul est de 3 ans.

2) Une forme paroxystique avec hypertension permanente entre les paroxysmes, chez une femme de 36 ans évoluant depuis plus de 2 ans : le recul est de 3 ans.

3) Deux hypertensions permanentes instables sans paroxysmes
   - l'une évoluait depuis deux ans chez un garçon de 15 ans; le fond d'oeil était au stade IV au moment de l'intervention. En Mai 1961,

il était au stade 0, absolument normal.

- l'autre chez une femme de 36 ans évoluait depuis 2 ans; le recul est de deux ans.

On remarquera :

1) Figurent dans ce groupe des sujets des deux sexes relativement jeunes: moins de 40 ans dans l'ensemble.
2) Dominent légèrement les hypertensions à paroxysmes : 3 formes avec paroxysmes, pour deux sans paroxysmes. Mais deux normotendus pour 3 hypertendus permanents.
3) Le retentissement sur l'oeil de l'hypertension n'engage pas l'avenir de l'opéré : la récupération peut être complète. De même une hypertrophie ventriculaire gauche a totalement régressé.
4) La durée de l'évolution n'engage non plus l'avenir de l'opéré : dans ce groupe elle est très variable, échelonnée de 6 ans à 1 an.

SECOND GROUPE : malades guéris de leurs troubles fonctionnels, tension artérielle stabilisée, mais un peu élevée : DEUX CAS.

1°) Une forme paroxystique pure sans hypertension de base, chez une femme de 56 ans, évoluant depuis 4 ans; le recul est de 1 an et demi.
Aucun trouble fonctionnel, aucun traitement; impression subjective d'un grand bien-être qui se maintient.
La tension artérielle mesurée par nous est entre 15/10 et 16/10, invariable en position assise, couchée, debout.
La tension artérielle prise en ville, serait habituellement normale.
Le chiffre de 10 pour la minima nous retient.

2°) Une forme permanente avec paroxysmes chez une jeune femme de 27 ans évoluait depuis 6 ans; le recul est de 5 ans.
Il persiste quelques céphalées, une fatigabilité. La malade, femme de ménage, poursuit néanmoins ses activités pénibles.
La tension artérielle se maintient autour de 18/10.

On remarquera :

1) Une de ces deux malades est pratiquement guérie : son avenir n'inspire pas d'inquiétude. Le bilan fonctionnel est totalement normal.

2) L'avenir de la seconde malade est plus réservé : il s'agit d'un sujet jeune; l'hypertension est franche.

TROISIEME GROUPE : malades restant franchement hypertendus, sous surveillance, sous traitement. Leur hypertension est plus sévère, le pronostic nettement plus réservé.

TROIS CAS :

deux cas revus récemment, un cas perdu de vue depuis 4 ans.

1°) Une malade de 48 ans, Elle S... Lucienne (Obs. n° 1), évoluait depuis un an avec hypertension permanente instable, rétinopathie au stade IV, baisse de l'acuité visuelle, quelques troubles variables de la fonction rénale. Le recul est de 11 ans.

La malade garde une hypertension à 18/10, 20/11, stable, mais avec quelques poussées épisodiques, la dernière à 22/11. Suivie et traitée pour des troubles fonctionnels à type de fatigabilité, céphalées, des signes cardiovasculaires (insuffisance cardiaque), des oedèmes.

Pourtant, les lésions oculaires ont complètement guéri en 6 mois. La rétine est actuellement normale.
Les troubles fonctionnels n'ont jamais été complètement réduits. Les signes cardio vasculaires s'affirment ces dernières années. Une poussée hypertensive en 1960 a incité à demander un dosage des catécholamines urinaires : il est normal (420 microgrs/24 h)
L'urée se maintient autour de 0,43 grs/litre.
La glycémie est à 1,02 grs/litre.

Les années qui ont suivi l'intervention ont été marquées par des troubles fonctionnels ménopausiques. La malade a maintenant 60 ans : l'évolution vers l'insuffisance cardiaque est surtout notable depuis deux ans.

2°) Un homme de 40 ans, M. ROM.. A., qui évoluait depuis 3 ans avec une hypertension permanente et des paroxysmes, garde depuis 3 ans une hypertension inquiétante à 20/10, 22/11.

Au moment de l'intervention, la tension artérielle de base était autour de 17/11. A la sortie du service de chirurgie, 15 jours après l'intervention, elle se maintenait autour de 19/11, 17/10, à peu près stable. Un mois après l'intervention, un chiffre de 19/10 était noté.

Il n'existait pas de troubles fonctionnels rénaux; la glycémie était normale; on signalait une légère hypertrophie gauche.

Jusqu'en Mars 1960, le malade reprend ses activités, se plaint d'une céphalée matutinale, d'une fatigabilité. Il reprend 10 kilos. Il s'agit d'un homme de forte corpulence.

En Mars 196L un méloena et signes d'hémorragie interne sévère justifient une hospitalisation, et devant le menace du saignement, une laparotomie exploratrice est faite. On ne trouve pas d'ulcère duodénal supposé sur des clichés d'urgence. Une large gastrotomie permet d'éliminer toute lésion ulcéreuse.

Il existe un saignement en nappe avec un aspect ecchymotique de la grosse tubérosité.

On vérifie en même temps les zones surrénales : il existe une cicatrice jaunâtre à droite, correspondant sans doute à l'exérèse. Il n'existe pas de tumeur.

L'examen histologique d'un fragment de muqueuse gastrique répond : gastrite catarrhale. Cet accident est attribué à une méiopragie hypertensive. Depuis, le saignement ne s'est pas reproduit.

En Février 1961, le malade est revu :
- il se plaint toujours de lourdeurs de la tête;
- la tension artérielle est à 20/12;
- un test à la régitine est négatif;
- la catécholaminurie est à 470 microgrs/24 heures;
- le fond d'oeil est au stade I;
- l'urée sanguine à 0,25.

Voici donc l'observation d'une hypertension artérielle qui continue à évoluer après exérèse de la tumeur; le pronostic est réservé chez cet homme de 43 ans.

3°) Enfin, un malade de 45 ans, M. de V... Yves, fut opéré en 1950 d'une forme permanente et stable : 20/10. Au cours d'une opération de SMITHWICK une tumeur avait été découverte.

Un an avant l'intervention, un accident neurologique régressif. Jusqu'en 1957, la tension artérielle était stabilisée à 15/10. A cette date, la sujet est victime d'un accident neurologique.

Au total, donc :
CINQ malades sont guéris;
UNE malade garde une discrète hypertension, notamment de la minima;
UNE malade garde une hypertension plus élevée, bien supportée, mais son jeune âge fait réserver l'avenir.
DEUX malades gardent une hypertension notable et qui évolue.

Ajoutons :

- un décès post opératoire;
- un malade perdu de vue, mais dont on peut dire qu'il gardait une hypertension évolutive,

ce qui fait tout de même 5 hypertensions persistantes sur 10 opérés survivants. Trois d'entre elles se sont manifestées ensuite.

Ces trois malades avaient quitté le service de chirurgie avec une tension artérielle à 16 1/2 / 9, 17/10, 14/9.

Tous les malades guéris avaient quitté le service avec une tension artérielle normale.

Les deux cas intermédiaires (hypertension modérée résiduelle) quittent le service de chirurgie avec une tension à

- 15/9 pour une tension actuelle à 18/10
- 12 1/2 / 8 pour une tension actuelle à 15/10.

Pour autant qu'on puisse en juger par cette courte série, le chiffre de la tension artérielle obtenu après la période opératoire a une certaine valeur pronostique. En s'appuyant sur cette donnée, on peut, dans une certaine mesure, spéculer sur l'avenir des 4 derniers opérés de l'année 1961 :

- trois d'entre eux ont quitté le service de chirurgie avec une tension artérielle normale; parmi eux, un jeune garçon de 15 ans est opéré d'une tumeur considérée chirurgicalement et histologiquement comme maligne;
- une malade qui présentait une forme paroxystique pure garde deux chiffres à 15/10, 16/8.

Les résultats que nous avons recueillis dans la littérature sont diversement exprimés :

GRAHAM collige 207 cas : 125 tumeurs opérées, 33 morts, 92 survivants, 4 récidives, 1 métastase proba ble; pas d'hypertension résiduelle signalée.

GREEN collige 50 cas, dont 22 tumeurs opérées, 2 morts post-opératoires, 1 métastase rapidement mortelle, 19 survivants.

Pour ces 19 malades :

- la durée moyenne d'évolution était de 4 ans, les fonctions rénales étaient perturbées 13 fois, il existait 12 rétinites (stade I à IV), 6 hypertrophies ventriculaires gauches.
- les résultats sont les suivants :
  - la tension artérielle revient à la normale dans tous les cas pendant la durée d'observation, en moyenne 3 ans;
  - la fonction rénale est améliorée 5 fois;
  - la rétinite est améliorée 4 fois sur 5 où les résultats sont rapportés;
  - les anomalies cardiaques disparaissent 4 fois.

Et l'auteur de conclure : "la disparition des anomalies oculo-réno-cardiaques, la baisse de la tension artérielle indiquent que l'hypertension, sa persistance sont directement sous la dépendance des agents angiospastiques de la tumeur".

Nous ne pouvons pas souscrire à cette opinion.

GOLDENBERG et ARANOW constatent 7 hypertensions résiduelles sur 12 interventions ; mais deux de ces 7 malades sont revenus à des chiffres normaux au bout d'un temps allant de 5 jours à 4 semaines.

KVALE, ROTH et collaborateurs publient les résultats suivants qui concernent une série personnelle de 50 cas :

- 26 formes avec paroxysmes ont été opérées;

1 forme maligne a été rencontrée;

24 malades ont été suivis : 17 sont en vie et normaux; 5 ont des troubles divers, séquelles d'hémiplégie.

- 24 hypertensions permanentes ont été opérées
  6 formes malignes sont décédées
  1 maligne a métastasé, est en survie
  15 survivants vont bien; il reste 3 hypertensions résiduelles.

DHAL IVERSEN fait état d'une série personnelle de 18 cas.

- 15 opérés ont été revus après une période d'observation qui s'étale de 6 mois à 12 ans (en moyenne 4 ans).
  13 fois la tension artérielle oscille entre 10,5 et 14,5/10;
  2 fois elle reste entre 18/13 et 23/15 : ces deux malades présentaient en pré opératoire l'un une forme paroxystique avec hypertension de base, et l'autre une forme paroxystique pure.

Dans l'ensemble, les résultats que nous présentons paraissent plus pessimistes en ce qui concerne l'hypertension résiduelle. Par contre, nous n'avons pas observé jusqu'à ce jour ni métastase maligne, ni récidive.

o
o o

C O N C L U S I O N S

Voici rapportées donc 15 tumeurs chromaffines, dont l'analyse clinique, diagnostique, thérapeutique, permet de tirer les conclusions suivantes.

I - CLINIQUEMENT

a) Le drame paroxystique, déconsidéré dans les publications ces dernières années, méritait un développement :

- il se manifeste en effet dans plus de la moitié des cas de phéochromocytome et peut se produire aussi bien chez un normotendu que chez un hypertendu.
- La crise n'est cependant pas aussi facile à reconstituer que le laissent paraître les descriptions des traités ou les observations publiées. Jamais, dans cette série, le drame paroxystique ne fut reconnu avant 6 mois, et il est arrivé que le diagnostic n'en soit pas fait pendant 4 ans, 7 ans.

Cela est dû en partie à l'accumulation de symptômes communs, appartenant à des affections banales et diverses, au caractère fugace de la poussée hypertensive, à la rareté des tumeurs chromaffines. La part de l'imagination du malade, de l'entourage, du premier médecin appelé est considérable : il n'y a guère d'affections où tant de pièges soient tendus.

- L'accès paroxystique n'est d'ailleurs pas pathognomonique et s'observe dans certaines affections rénales, diencéphaliques, psychiques.

b) Un signe valait qu'on s'y attarde : l'instabilité tensionnelle. Elle unifie les formes les plus diverses de tumeur chromaffine : les hyper-

tensions permanentes sans paroxysmes, les formes paroxystiques pures, les formes paroxystiques avec hypertension permanente, les formes marquées par un collapsus soudain, les formes passant de la poussée hypertensive au collapsus. Ce n'est pas un signe pathognomonique; ce n'est peut-être pas un signe constant. Mais plusieurs arguments donnent à penser qu'il est plus fréquent qu'on ne le dit, et pour le moins insuffisamment évalué.

Nous nous sommes efforcés de le spécifier :

- chute orthostatique suivie d'une remontée tensionnelle dans les 5 mn;
- grandes oscillations tensionnelles du nycthémère chez un malade hospitalisé.

Ces deux qualités ont fait que plusieurs fois un diagnostic indécis fut établi dans les cas présentés ici.

c) Les autres éléments propres à l'hypertension des tumeurs chromaffines ont été rappelés : hyperglycémie, rétinopathie, augmentation du métabolisme de base, amaigrissement, fièvre.

d) Quelques problèmes particuliers sont évoqués dans ce travail :

1) Les formes ectopiques abdominales, pour dire qu'elles posent parfois des problèmes de repérage radiologique et opératoire difficiles; elles créent parfois des difficultés d'exérèse.

2) Les formes malignes sont encore discutables et en tout état de cause, rares. Le chirurgien doit le savoir, qui ne doit pas se décourager sur la vue opératoire d'une tumeur enveloppante ou envahissante. Il ne doit pas douter de l'opportunité d'enlever la masse au prix même d'un sacrifice rénal, tout en respectant les règles de prudence imposées par le voisinage des gros vaisseaux.

3) Les rapports avec la cortico surrénale sont esquissés.

II - LES ELEMENTS DU DIAGNOSTIC

N'ont pas été discutés ici pour redire ce que valent les tests pharmacologiques, mais pour faire le point du dosage des catécholamines urinaires d'une part, et pour évaluer le diagnostic de localisation d'autre part :

Les observations présentées ici, les travaux publiés, font ressortir sans discordance :

a) la valeur de la catécholaminurie; on peut être confiant,
   - il n'y a pas pratiquement de phéochromocytome avec catécholaminurie strictement normale;
   - il n'y a pratiquement pas d'autres affections qui donnent des chiffres aussi élevés. (Toutes circonstances parasites étant, bien entendu, éliminées : insuffisance rénale, effort musculaire).

b) Pourtant, il existe une zone de chiffres dont l'interprétation est difficile, mais les cas sont rares de phéochromocytomes à chiffres limites, et les cas sont rares d'hypertensions essentielles à chiffres hauts.

L'évaluation de la sécrétion et de l'excrétion médullo surrénale nous paraît promise à un bel avenir : d'une part, les techniques se simplifient, d'autre part les recherches faites sur les métabolites font pressentir des aspects biologiques nouveaux des chromaffinomes.

Le diagnostic radiologique de localisation est développé avec insistance.

Le rétro pneumo péritoine est un examen éprouvé entre les mains de l'équipe radio chirurgicale de l'hôpital BROUSSAIS.

L'aortographie offre de belles images, plus précises encore, du moins sur trois documents que nous possédons.

Un profond désaccord sépare les auteurs américains des chirurgiens

de l'hôpital BROUSSAIS en particulier, des chirurgiens de langue latine en général.

Les premiers craignent les accidents du contraste gazeux; ils s'en remettent à la catécholaminurie et à l'exploration chirurgicale.

Nous ne contestons pas ces accidents, bien que n'en n'ayant pas observé. La raison ne nous paraît pas suffisante :

1) La catécholaminurie s'est imposée récemment; elle n'est pas toujours absolument probante; le rétro pneumo péritoine est solidement établi par 10 ans d'expérience qui dépassent le cadre du phéochromocytome. Pourquoi se séparer de cet élément parfois décisif ?
2) Le repérage pré-opératoire de la tumeur est pour tous ceux qui visent une chirurgie précise, économe de délabrements inutiles, une condition qui va de soi.

III - LA CHIRURGIE

L'abord de ces tumeurs est en fait discuté.

L'exploration de toute la cavité abdominale est en effet souhaitable, pour des raisons théoriques : tumeurs bilatérales, tumeurs ectopiques.

C'est pourquoi :

- la voie abdominale antérieure transpéritonéale est recommandable à ceux qui désirent s'assurer d'une exérèse complète en plus d'un repérage radiologique préalable, à ceux dont le rétro pneumo péritoine ou l'aortographie n'ont pas fourni les renseignements attendus.
- Cependant, la voie lombaire est défendable pour ceux qui s'en accommodent mieux techniquement, à condition de posséder des documents radiologiques précis.

Par contre :

- L'abord antérieur transabdominal préconisé par ceux qui évitent délibérément tout examen radiologique n'entre pas dans nos conceptions.

La réanimation per et post opératoire est toujours le côté difficile de cette chirurgie.

L'utilisation systématique du sang et de la cortisone, à côté de drogues vaso pressives s'est montrée bénéfique. La durée d'instabilité paraît raccourcie, les fluctuations dangereuses semblent plus facilement surmontées; la nor adrénaline dont on connaît les inconvénients est assez souvent évitée, du moins limitée.

Cette méthode empiriquement mise au point par l'équipe chirurgicale et de réanimation anesthésie de l'hôpital BROUSSAIS, trouve sa justification théorique dans une pathogénie du choc défendue notamment par BRUNJES. C'est un encouragement à poursuivre dans cette voie. Toutefois, l'organisation rigoureuse de la surveillance post-opératoire, poussée dans le détail, reste la meilleure garantie contre les accidents, les morts.

IV - LES RESULTATS A DISTANCE

rapportés dans ce travail, font ressortir 5 hypertensions résiduelles dont trois certainement évolutives sur 10 opérés suivis. Par contre, aucune récidive, aucune métastase.

Cette hypertension résiduelle est connue; cette statistique paraît plus pessimiste que d'autres.

Les formes paroxystiques pures paraissent meilleures que les autres.

Le chiffre de la tension artérielle mesuré après la période opératoire, à la sortie du malade, paraît avoir quelque valeur pronostique.

Vu, le Président de Thèse :

Pr. De GODARD D'ALLAINES

Vu, le Doyen de la Faculté :

Pr. L. BINET

Vu et permis d'imprimer

le Recteur de l'Académie de Paris

J. ROCHE

B I B L I O G R A P H I E

ABOULKER P.
La surrénalectomie pour tumeurs surrénales
Presse médicale : 1954, 62, 1258

AINLEY-WALKER J.C. WOODWARD J.W.
Hypertension aigüe développée sous anesthésie : mort rapide.
Brit. Journ. Anaest. 1959 : 31, 167

ALBERS D.D., KALMON E.H., BACK K.C.
Phéochromocytomes : 5 cas rapportés, une guérison spontanée.
Journ. Urology : 1957, 78, 301

D'ALLAINES F, DUBOST Ch, BLONDEAU Ph.
Enseignement tiré de 5 phéochromocytomes surrénaliens.
Ann. Chir. 1957 : vol. II (1-2), 19

D'ALLAINES F., TURPIN, OECONOMOS
Tumeurs hypertensives de la surrénale
Mem. Acad. Chir. 1955, 81, 885-902

ALLEN W.M.
Phéochromocytome démontré par aortographie transpariétale lombaire
Brit. Journ. Radiol. 1960, 33, 649-50

ALWAL N. WULFF H.B.
Un cas de phéochromocytome supranénal cliniquement diagnostiqué et guéri par l'intervention.
Acta chir Scand. 1948 : 96, 337

ANDREASSEN
Phéochromocytome avec métastase et activité endocrinienne
Acta Chir Scand. 1954, 107, 214-217

ANGELESCU E., STOENESCU D., DAMIAN
Emploi de la cortisone dans le traitement chirurgical du phéochromocytome
Khirurgiia (Moscou) 1960. 36, 56-62.

ARMSTRONG - Mc MILLAN - SHAW
L'acide 3 méthoxy - 4 hydroxy - D mandelique, métabolite urinaire de la nor adrénaline
Biochm Biophys Acta : 1957, 25, 422.

BARBEAU A.
Phéochromocytomes : une revue générale du sujet
Union Méd. du Canada : 1957 : 86, 1045 (en français)

BARNETT A.J. BLACKET R.B., DE POORTER A.E., SANDERSON P.H., WILSON G.M.
L'action de la nor adrénaline chez l'homme et ses rapports avec les phéochromocytomes et l'hypertension.
Clin. Science : 1950, 151

BAUER J., BEET E.
Hypertension paroxystique avec augmentation de volume concomitante de la thyroïde. Guérison après exérèse d'un phéochromocytome.
Journ. Clin. Endoc. L947, 7, 30

BAUMANN J.
La nor adrénaline. Son emploi en pratique chirurgicale
Acta de l'Institut d'anesth. 1956, 4, 153-158.

BEARD, BUTLER, ROSENBERG
Hypotension secondaire succédant à l'exérèse d'un phéochromocytome
Arch. of Intern. Med. 1955 (août), 273

BLONDET P., HERMANN H., MALLET GUY
Etude clinique, physiologieue, radiologique d'un phéochromocytome.
Lyon Chir. 1956, 51, 279.

BOLD M.H., FLEXNER M., ORTNER A.B.
Infarctus du myocarde associé à un phéochromocytome
Am. Int. Méd. 1947, 46, 1165

BONNIN - DUBOURG - MORETTI - PENE
Phéochromocytome surrénalien. Cure chirurgicale. Considérations sur l'E.C.G. L'évolution par poussées des séquelles vasculaires et rénales.
Presse Méd. 1952 : 60, 1773-74

BOUTON J. et ARDAO R.
L'état de choc comme forme de présentation d'un phéochromocytome.
Presse Méd. 1954 : 62, 1464

BOWERS
Surrénalectomie pour hypertension : avantages de la voie d'abord antérieure.
Surg. 1953 : 34, 664

BRADY F.C., FLANDREAU R.H.
Abord transabdominal antérieur dans la chirurgie des surrénales, avec mention spéciale pour les phéochromocytomes.
Ann. Surg. 1958 : 148, 919

BROUILLET Marc Aurèle, LEBOEUF G., VITYE B., BARBEAU A., GENEST J.A.
Forme particulière de choc clinique
Canadian M.A.J. 1958, 78, 589

BRUCE G.M.
Troubles oculaires dans les phéochromocytomes
Tr. Am. Opht. Soc. 1947, 45, 201-208

BRUNJES S., VARNER J.J., CRANE M.G.
Phéochromocytomes, choc post opératoire et volume sanguin.
New Engl. Journ of Med. 1960, 262, 393

CAHILL G.F.
Phéochromocytomes
Bull. New York Acad. Med. 1953 : 29, 749

CAHILL G.F.
Surrénalectomies pour tumeurs des surrénales.
The Journ of Urol. Fév. 1954 : 2, 123-133

CALVY C.I., RESNICK M.E., KNAB D.R., RICHARDSON J.F.
Hypertension, grossesse et phéochromocytomes
J.A.M.A., 1959 : 171, 151

de CANDIA G.
Radiologie des tumeurs de la surrénale
Chir. Italiana. 1957 : vol. 9, fasc. VI, 890-902

CANNON J.F.
Grossesse et phéochromocytomes
Obst. and Gyn. 1958, II, 43-48

CONNOLY P.J., CARPENTER W.S.
Tumeurs surrénaliennes (29 cas).
The Am. Journ. of Surg. 1958 : 95, 6, 914-922

CONE
Phéochromocytome récidivant : 1 cas chez un enfant déjà opéré.
Pediatrics. 1958 : 21, 994-999

COOK J.E., URICH R.W., SAMPLE H.G., FAWCETT N.W.
Phéochromocytomes et familiaux des organes de Zuckerkandl.
Ann. of Int. Med. 1960 : 52, 126.

CORCORAN A.D., PAGE I.H.
Réponse antidiurétiaue et autres réponses rénales au pipéroxan
dans le phéochromocytome.
Cir. 1956, 14, 221

DAVIS P., PEART W., VAN'T HOLLF W.
Phéochromocytome malin, avec métastase fonctionnelles
The Lancet. 1955 (6 août), 274

DE COURCY J.L.
Phéochromocytome et médecin praticien
Ivol Barclay-Newman Ed. Cincinnati, 1952

DAHL IVERSEN E.
18 phéochromocytomes; aspects cliniques et résultats chirurgicaux
Acta Chir. Scand. 1959 : 116 (fasc. 2), 118-131

DE GENNES L., MAY J.P., SIMON
Le rétro pneumo péritoine
Presse Méd. 1950 : 58, 351-352

DE GENNES L.
Les hypertensions adrénalitiques
Acquisitions Méd. Récentes (Paris) - 1958

DE GENNES L., BRICAIRE M., HAZARD J., LARNO S.
Le dosage des catécholamines urinaires dans les phéochromocytomes
Presse Méd. 1959 : 67-83

DE GENNES L., MILLIEZ P., BRICAIRE M., QUICHAUD J., LAUDAT P., MOUKTAR M.J., BAILLET J.
Les catécholamines urinaires. Applications du dosage des catécholamines urinaires libres au dépistage du médullo surrénalome.
Presse Méd. 1958 : 66, 805

DELANNOY et DOUMER (Lille)
Sur un cas de phéochromocytome opéré et guéri. Accident de gangrène cutanée par perfusion intraveineuse.
Mem. Acad. Chir. 1955 : 843

DE VRIES A., RACHMILEWITZ M. SCHUMERT
Phéochromocytome avec diabète et hypertension
Am. Jour. Med. 1949, 6, 51

DOMART A. , HAZARD J.
Le dosage des catécholamines urinaires
Actualités néphrologiques de l'hôpital Necker
1 vol. Flam. Paris 1960.

DOUST B.C.
Angoisse, manifestation d'un phéochromocytome
Arch. Int. Med. 1958, 102, 811

DUBOST Ch., BLONDEAU Ph., PASSELECQ J.
A propos des surrénalomes hypertensifs : 4 nouvelles observations. 7 erreurs de diagnostic.
Mem. Acad. Chir. 1956, 82, 749

DUBOST Ch., BLONDEAU Ph., PIWNICA A.
Chirurgie des hypercorticismes : intérêt de l'abord antérieur transpéritonéal des surrénales.
Ann. Chir. 1957 : Vol II, n° 19-20, 1478

DUBOST Ch., PIWNICA A.
A propos de la chirurgie des surrénales
Sem. Hôp. Paris : 1958 : 34, 675

DU BOUCHET N.
Problèmes anesthésiques posés par les phéochromocytomes
Ann. Chir. Vol II, n° 1 et 2, p. 59, 1957

DUBOURG M.G., FONTAN, TARIEUX
Quatre observations de phéochromocytomes : données biologiques et radiologiques. Traitement chirurgical.
Mém. Acad. Chir. 1961, 87, 470

DURLACH J., BOUVET P., CACHIN M.
Hypertension permanente et paroxystique : nor adrénaline et adrénalinurie.
Bull. et Mém. Soc. Méd. Hôp. Paris 1957 : 73, 201

DYBAKER R. GJØLN
Phéochromocytomes : quelques symptômes et leur physiopathologie.
Acta Endoc : 1957, 26, 450.

EFFERSØE, GERTZ, LUND
Phéochromocytome : un cas rapporté d'une intervention chirurgicale couronnée de succès après 9 explorations négatives.
Acta Chir. Scand. 1952 : 103, 43

ELFVIN P.
Images radiologiques dans les phéochromocytomes
Acta Radiol. Stockholm. 1959 : 52, 461

ENGEL
Classification des tumeurs rétro péritonéales
A.M.A., Arc. Surg. 1955, 70 n° 2, 156

ENGEL et VON EULER
Valeur diagnostique d'une excrétion élevée des nor adrénaline et adrénaline dans les phéochromocytomes
The Lancet. 1950 : 259, 387

EVANS A.A.
Association de plusieurs moyens de contraste dans le diagnostic des tumeurs rétro péritonéales
A.M.A. Arch. Surg. 1955 : 70, n° 5, 191

ESPERSEN T. DAHL IVERSEN E.
Tableau clinique et traitement des phéochromocytomes de la surrénale : deux cas personnels dont un avec hypertension paroxystique amélioré par le méthyl thio uracile et guéri par la chirurgie.
Acta Chir. Scand. 1946 : 94, 271-290

EVANS J.A.
Difficultés du diagnostic du phéochromocytome
Med. Clin. North Am. 1960 : 44, 411

FARQUHAR J.W.
Phéochromocytome chez l'enfant : un cas rapporté et brève revue de 56 cas collectés dans la littérature.
New Engl. Journ. of Med. 1948 : 238, 692.

FERBOS G.
Thèse de Paris 1953

FONTAINE - FRANCK - STOLL
La chirurgie des surrénales
1 vol. Masson éd. 1950

FOURNIER A., LAVAURS TORRESANI
A propos de 3 phéochromocytomes : accidents de valeur diagnostique. Association avec une maladie de CUSHING.
Journ. radiol. et Elect. 1958 : 39

FRATELLO U.
Anesthésie au cours de l'intervention pour phéochromocytomes
Reforma Medica 1960 : 74, 586-589

FREEDMAN P., MOULTON R., ROSENHEIM M.L., SPENGER A.G., WILLOUGHBY D.
Phéochromocytomes, diabète et glycosurie.
Quart, Jour. Med. 1958, 27, 307

FREEMAN N.E., FREDMAN H.
Chocs produits par perfusions intra veineuse continue d'adrénaline sur des chiens anesthésiés.
Am. Journ. Phys. 1941 : 131, 545-553

FRITZ et LEVINE
Am. J. Phys. 1951 : 165-456

GANEM E., WALLWORK D., WEST G.
Déplacement en avant du 3° duodénum, signe radiologique valable dans le diagnostic des tumeurs de la surrénale droite.
New Engl. Journ of Med. 1956 : 254, 552-555

GIBELIN, R. TOURNEUR, H. BRICAIRE, J. BAILLET, Ph. LAUDAT
A propos de 700 dosages de catécholamines urinaires effectués en particulier chez les hypertendus.
Ann. Endoc. 1959 - 20 (n° 4). 611-616

GIRAUDM., BRET P., KLUENTZ M., ANJOU A., COSTAZ G., CHOLLAT L.
Etude radiologique et stratigraphique des tumeurs de la surrénale
Journ. Radiol. et Electro. 1957 : 38, 893-904

GITLOW S.E., ORNSTEIN L., MENDLOWITZ M., KHASSIS S., KRUK E.
Un test clorimétrique simple pour le diagnostic des phéochromocytomes.
Am. Journ. Med. 1960 : 28, 921

GITLOW et coll.
Le diagnostic des phéochromocytomes par mesure de l'excrétion urinaire du 3 méthoxy - 4 hydroxy mendelique
Journ. Clin. Invest. 1960 : 39, 221

GOLDENBERG
Méthodes de dépistage pour le diagnostic des phéochromocytomes : excrétion urinaire de la nor adrénaline et de l'adrénaline.
Am. Journ. Med. 1954 : 16, 310

GOODALL M.C., KIRSHNER N., ROSEN L.
Métabolisme de la nor adrénaline chez l'homme
J. Clin. Invest. 1959 : 38, 707

GOODALL M. et STONE C.
Tumeurs adrénalino et nor adrénalino sécrétantes de la médullaire surrénale et des nerfs sympathiques.
Ann. Surg. 196L : 151, 391

GRAHAM J.B.
Phéochromocytomes et hypertension : analyse de 207 cas.
S.G.O: 1951 : 105, 121 (International abstract of surgery)

GREEN D.M.
Phéochromocytomes et hypertension artérielle chronique.
Revue de 51 cas dont 37 avec hypertension permanente.
J.A.M.A. 1946 : 131, 1260

HAZARD et LAFFITTE
Phéochromocytomes avec diabète sucré.
Bull. et Mém. Soc. Méd. des Hôp. Paris. 1959 : 75, 408

HEINEMAN A.C. Jr DANOWSKI T.S.
Essai de stabilisation de la pression aortique par l'action conjuguée de l'hydrocortisone et du plasma. Son emploi de routine dans les phéochromocytomes.
Am. Journ. Med. Science. 1960 : 239, 167-174

HERMANN H., FROMENT R., VIAL J., PERRIN A., CHAPUIS J., THIVOLET.
Etude radioclinique et physiologique d'un cas de phéochromocytome
Presse Médic. 1957 : 65, 755

HERMANN H. et MORNEIX
Phéochromocytome.
Coll. Endocrinol. 1959, pp. 334-380

HUME D.M.
Pheochromocytome chez l'adulte et l'enfant.
Am. Journ. Surg. 1960 : 99, 458-496

ISAACS H., MEDALIE M., PLOITZEN M.
Noradrenalin secreting neuroblastoma
Brit. Med. Journ. 1959 : 5119, 401

KALTREIDER N.L., MENEELY G.R., ALLEN
Les effets de l'adrénaline sur le volume sanguin.
Journ. Clin. Investig. 1942 : 21, 339-345

KVALE, ROTH, MANGER, PRIELTLEY
Phéochromocytomes
Circulation - 1956 : 14, 623

KVALE, ROTH, MANGER, PRIESTLEY, MINN
Diagnostic et traitement actuels du phéochromocytome.
J.A.M.A. 1957 : n° 8, 164

LAFFITTE A., HAZARD, PERRIER, DEMOS
Les perturbations du métabolisme glucidique au cours de l'évolution des phéochromocytomes.
Path. Biologie - 1959 : 7, 2271

LANGERON, COURTY, BIZERTE, GIARD, ROUTIER, CROCHELL, OUDAR
Phéochromocytome malin : difficultés du diagnostic de malignité. Importance du dosage répété des catécholamines urinaires.
Ann. Endocrinol - 1959 : 20, 636-641.

LAROCHE Cl., REBOUL R.
Les hypertensions artérielles permanentes par phéochromocytomes.
Sem. Hôp. Paris - 1956 : 32, 1353

LEGGERI A., DIPALOAM M.
Traitement pré et post opératoire de malades subissant la chirurgie pour phéochromocytomes.
Progres. Medic. (Naples) 1960 : 16, 237-246

LENA
Quatre observations de phéochromocytomes opérés
Mém. Acad. Chir. 1959 : 85, n° 13-14, 355-363

LIAN C., WELTI H., SIGUIER F.
Hypertension artérielle paroxystique par paragangliome surrénalien
Sem. Hôp. Paris - 1946 : 22, I (7 Janvier)

LITCHFIELD J., PEART W.S.
Un phéochromocytome avec excrétion normale de nor adrénaline et d'adrénaline.
The Lancet - 1956, 22 Décembre, p. 1283

LOUTSCH
A propos d'un cas de phéochromocytome surrénalien
Mém. Acad. 1955 : 81, 368

Mc CULLAGH E.P., ENGEL W.J.
Phéochromocytomes avec hypermétabolisme.
Ann. of Surg. 116, 61, 1942

Mc GAVACK, BENJAMIN, SPEER, KLOTZ
Phéochromocytome malin médullo surrénaline; cas rapporté simulant un cancer du cortex surrénalien avec insuffisance surrénale secondaire.
Journ. Clin. Endocrinol. 1942 : 2, 332, 338.

MAY J.P., HELIE J.
Diagnostic des hyperplasies et des tumeurs surrénales : difficultés et erreurs d'interprétation.
Presse Médic. (Atlas radiol.) 1956 : 64, n° 74

MILES R.M.
Phéochromocytomes : une revue de 10 cas.
Annals Surg. 1959 : 149, 6

MILLIEZ P., LAROCHE Cl., LHERMITTE F.
Considérations sur l'hypertension permanente
Sem. Hôp. Paris - 1948 : 24, 1731-1739

MOULTON et WILLOUGHBY
Un test de dépistage facile pour le phéochromocytome
The Lancet : 1955, 2 Juillet, p. 161

OECONOMOS N., ALLARY et COURJARET
Tumeurs de la loge rénale explorées par rétropneumo péritoine combiné à la néphrographie par angiographie.
Mém. Acad. Chir. 1951 : 77, 1103

PAPPER et CAHILL
Problèmes d'anesthésie dans la chirurgie des désordres hormonaux des glandes surrénales.
J.A.M.A. 1952 : 148, 174-179

PASTEUR VALERY RADOT, MILLIEZ P., DUBOST Ch., LAROCHE Cl., RENIER J.C. JOLLY J.P.
Hypertension permanente maligne d'apparition récente. Tumeur surrénale découverte au rétro pneumo péritoine. Ablation chirurgicale d'un médullo surrénalome.
Bull. et Mém. Soc. Méd. Hôp. Paris - 1951 : 67, n° 29-30, 1267

PEIGNE F., MOREAU L., TOURNEUR R., BRICAIRE H., DE GENNES L.
Phéochromocytomes et manifestations d'hyperthyroïdie.
Vème Réunion des Endocrinologistes de Langue Française
Paris Juin 1959

PEKKARINEN et PITKANEN
Les catécholamines dans urines
Scand. Journ. Clin. et Lab. Investig. 1955, 7, 1 et 7, 8

PENDERGRASS H.P., HODES P.J.
Complication du retropneumo péritoine
Pennsylvania Med. Journ. 60, 1453, 1957

PROSPERI F.
Préparation et traitement per et post opératoire des malades opérés d'un phéochromocytome.
Minerva Anest. Turin - 1958 : 24, (12), p. 523-527

RAAB W., SMITHWICK R.H.
Phéochromocytomes avec manifestations hypothalamiques et hypermétabolisme.
Journ. Clin. Endocrinology. 1949, 9, 782

RICORDEAU G., PASSELECQ J.
Anesthésie et réanimation pour la chirurgie de la surrénale
Anesth. Analg. Réanimation - 1961 : XVIII, n° 1, p. 13

ROTH G.M., FLOCK E.V., BOLLMANN J.L., KVALE W.F.
Valeur des tests pharmacologiques et des dosages chimiques dans le diagnostic des phéochromocytomes.
Angiology - 1955 : 10, 426-430

ROTH G.M., ROEDLING H.A., GIFFORD R.W.
Mesure simultanée de la pression artérielle et du pH sanguin en cas de phéochromocytome.
Am. Journ. Physiol. 1960 : 198, 1174-1176

ROUX, MARCHAL, LOUBATIERE
Phéochromocytome surrénalien latent révélé par un syndrôme d'hypercorticisme.
Mém. Acad. Chir. 1955 : 81, 9 Nov. p. 847

RUSSEL P., CHERWIN (Boston)
Histopathologie du phéochromocytome
Cancer : 1959, 12-5, 861-877

SACK H., KOLL J.F.
Observations inhabituelles au cours des phéochromocytomes
Deutsche Medizinische Wochenschrift : vol 84, n° 15, 733-742
1959

SALTZ N.J., LUTTWAK E.M., SCHWARTZ A., GOLDENBERG G.M.
Dangers de l'aortographie dans le diagnostic de localisation des phéochromocytomes
Ann. Surg. 144, 118 - 1956

SANDIN T.
Les effets posturaux et l'excrétion urinaire de l'adrénaline et de la nor adrénaline.
Acta Méd. Scand. 1958 : suppl. 336, 161 : I

SCHMUTZER K.J., RASCHKE E., MALONEY J.V.
Perfusion intra veineuse de l - noradrénaline, cause de diminution du volume plasmatique
Surgery - 1961 : 50, 452

SJOERDSMA A. LEEPER L., TERRYL L., UDENFRIEND S.
Etude de la biogénèse et du métabolisme de la nor adrénaline chez des malades porteurs de phéochromocytomes.
J. Clin. Invest. 1959 : 38, 21

SLAMA et GUEDON
Revue générale sur les phéochromocytomes
Vie Médicale : Nov. 1960

SMITHWICK R.H., GREER W., ROBERTSON C., WILKINS R.
Phéochromocytomes : discussion des symptômes, signes procédés de diagnostic.
New Engl. Journ. of Medecine - 1950 : 242, 252-257

SNYDER C.H., RUTLEDGE L.J.
Phéochromocytomes : localisation par aortographie
Pediatrics. 1955 : 15, 312

STEINBACH H.L., SMITH D.R. (San Francisco)
Pneumagraphie extra péritonéaledans le diagnostic des tumeurs intra péritonéales.
Arch. Surg. 1955 : n° 2, 161

STERNE J.
Etiologie de l'hypertension paroxystique
Arch. Mal. Coeur - 1957 : 50, 765

SYMPOSIUM INTERNATIONAL sur l'influence des catécholamines en pathologie cardio vasculaire :
Burlington Vermont, Août 1959

TAYLOR C., STOELTING V.K.
Hypertension aigüe sous anesthésie générale, forme de découverte d'un phéochromocytome.
J.A.M.A. 1960 : 173, 753

VALLANCE W.B.
Mort subite : une forme révélée de phéochromocytome jusqu'ici asymptômatique.
Brit. Med. Journ : 1957 : 23, 686

VIRANYI A., SZENDEI A., KOMAROMY Y. (Budapest)
Phéochromocytomes : expérience sur le diagnostic et le traitement fondée sur 7 cas.
Am. Journ. Cardiol. 1958 : 2 (4), 423-429

VON EULER U.S., STRÖM G.
Etat actuel du diagnostic et du traitement des phéochromocytomes
Circulation - 1957 : 15, 5

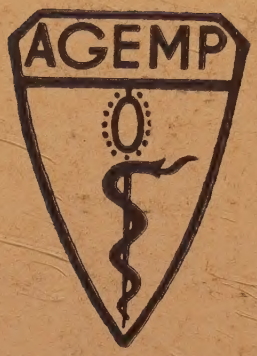
VON EULER U.S.
Diagnostic des phéochromocytomes par le dosage fluorométrique des catécholamines dans les urines.
Scand. Journ. Clin. et Lab. Investig. 1956 : 8

VON EULER U.S.
Un cas rapporté avec considération spéciale sur le diagnostic pré opératoire.
Acta Med. Scand. 1955 : 153, 127

WILLIAM G.H., CROCKETT C.L., BUTLER-CRISPELL
Coexistence d'un phéochromocytome et d'une hyperplasie du cortex surrénalien.
Journ. Clin. Endoc. 1960 : 20, 622-631

WINGO, WILLIAMS, WADE
Phéochromocytomes : 2 cas rapportés avec signes inhabituels; une revue générale du sujet.
Ann. Intern. Méd. 1955 : 42, 856

o
o o



AGEMP
POLYCOPIE
8, rue Dante
PARIS-V•
Téléphone : ODÉon 58-9(